

71:06-2/23



**РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
им. Н.Д.ЗЕЛИНСКОГО**

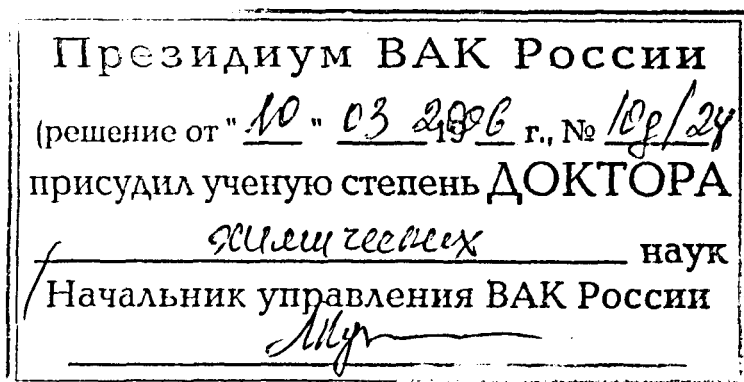
На правах рукописи

ШЕРЕМЕТЕВ

Алексей Борисович

**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ФУРАЗАНА
И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ**

02.00.03 – Органическая химия



диссертация на соискание ученой степени

доктора химических наук

Москва – 2005

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|-----------|
| 1. Введение | 3 |
| 2. Реакции, приводящие к образованию фуразанового цикла | 6 |
| 2.1. Общие положения | 6 |
| 2.2 Сырье | 8 |
| 2.3. Монозамещенные фуразаны | 14 |
| 2.4. Метилфуразаны | 15 |
| 2.5. Производные фуразанкарбоновых кислот | 18 |
| 2.6. Ацетилфуразаны | 18 |
| 2.7. Аминофуразаны | 20 |
| 3. Модификация простейших фуразанов | 42 |
| 3.1. Реакции монозамещенных фуразанов | 44 |
| 3.2. Реакции метилфуразанов | 46 |
| 3.2.1. Окисление | 47 |
| 3.2.2. Металлирование | 48 |
| 3.3. Реакции 3-(галогенометил)фуразанов | 55 |
| 3.4. Реакции ацетилфуразанов | 64 |
| 3.5. Синтезы на базе фуразанкарбоновых кислот | 67 |
| 3.6. Реакции аминофуразанов | 76 |
| 3.6.1. Реакции с образованием N-C-связи | 76 |
| 3.6.2. Окисление аминофуразанов | 91 |
| 3.6.3. Нитрование аминофуразанов | 108 |
| 3.6.4. Диазотирование аминофуразанов | 114 |
| 3.7. Реакции нитрофуразанов | 120 |
| 3.7.1. Реакции с аммиаком | 121 |
| 3.7.2. Реакции с первичными и вторичными аминами | 129 |
| 3.7.3. Реакции с неорганическими основаниями | 134 |
| 3.7.4. Реакции с O-нуклеофилами | 141 |
| 3.7.5. Реакции с S-нуклеофилами | 143 |
| 3.7.6. Замена нитрогруппы на галоген | 146 |
| 3.7.7. Реакции с CN-анионом | 149 |
| 3.8. Реакции галоидфуразанов | 152 |
| 3.9. Реакции гидроксифуразанов | 158 |
| 3.10. Синтез макроциклов | 168 |

| | |
|--|------------|
| 4. Спектральные исследования | 187 |
| 4.1. ЯМР исследование | 189 |
| 4.2. Масс-спектрометрия | 209 |
| 4.3. Рентгено-структурное исследование | 210 |
| 5. Практическое применение результатов работы | 226 |
| 5.1. Энергоемкие вещества | 226 |
| 5.2. Биологически активные вещества | 234 |
| 6. Выводы | 237 |
| 7. Экспериментальная часть | 240 |
| 8. Список литературы | 253 |

I. ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия наблюдается стремительное развитие химии гетероциклических соединений. И это не удивительно. На сегодняшний день гетероциклы – это основа сотен высокоэффективных лекарственных препаратов и пестицидов, красителей, полимеров и других практически важных веществ. С другой стороны, фундаментальные исследования химии гетероциклов продолжают оставаться не иссякаемым источником новых реакций и необычных соединений. Это, в свою очередь, не просто стимулирует дальнейшие исследования, а делает их крайне востребованными. Однако успехи в изучении разных классов гетероциклов крайне неравномерны. Некоторые «непокорные» гетероциклы, химия которых еще полна «ребусов», ждут своего «звездного часа».

Одним из таких гетероциклов является 1.2.5-оксадиазол (называемый фуразаном). Первое производное фуразана было синтезировано в 1878 году. В последующие сто лет химия этой гетероциклической системы развивалась крайне вяло. В среднем синтезировалось одно-два новых соединения в год. Предлагавшиеся многостадийные методики, ведущие к формированию фуразанового цикла, проходили с низкими суммарными выходами. Соединения с функциональными группами, пригодными для последующих превращений, были практически недоступны. Например, за всю предшествующую историю химии фуразана, удалось получить лишь четыре галоидфуразана, да и то со столь низкими выходами, что их можно причислить к крайне «экзотическим» соединениям. Более того, при попытках модификации тех производных фуразана, которые были относительно доступны, зачастую возникали проблемы. Не будет преувеличением сказать, что в результате предшествующего этапа развития химии этого гетероцикла не более десятка моноциклических производных фуразана можно было получить в заметных количествах, пользуясь предлагаемыми методиками.

Между тем, отдельные представители этого класса соединений представляют интерес в качестве физиологически активных веществ (антагонисты H₂-рецепторов гистамина, селективные мускариновые M₁ агонисты, депрессанты, регуляторы роста растений и др.), фоточувствительных материалов и красители. Фуразановый цикл проявил себя как прекрасный “строительный блок” для создания энергоемких соединений; было получено несколько соединений, которые по своим взрывчатым и эксплуатационным свойствам вызвали несомненный интерес. Однако трудности синтеза веществ с уже выявленными полезными свойствами препятствовали их промышленному освоению.

Необходимо отметить, что наблюдаемый в настоящее время прогресс в области органической химии обусловлен рядом факторов. *Во-первых*, к наиболее значительным из них можно отнести постоянное совершенствование существующих и появление новых реакций, реагентов и методологий. *Во-вторых*, продолжается стремительное развитие инструментальных методов исследования. Как результат - коренным образом меняются стратегия и тактика синтеза органических веществ различной степени сложности.

Успехи органического синтеза, достигнутые в последние два десятилетия, также базируются на введении и плодотворной эксплуатации идеи о «строительном блоке», являющемся неким простым, но функционализированным соединением, служащим исходным материалом при разработке разветвленных синтетических схем. Выявление этих «строительных блоков» и освоение возможностей оперирования ими сулят огромные перспективы.

При создании экономичных схем синтеза очень действенным является сокращение числа стадий в многостадийных процессах. «One-pot» методологии, позволяющие объединить хотя бы несколько стадий на длинном пути трансформации некоего «строительного блока» в целевое соединение, позволяют значительно повысить эффективность схемы. Развитие этого направления органической химии востребовано производством.

Именно с учетом этих тенденций некоторое время назад мы обратились к изучению производных фуразана. Для этого нами было проведено систематическое изучение методов синтеза, свойств и реакционной способности таких производных фуразана, которые могли бы рассматриваться как «строительные блоки» в целенаправленном синтезе разнообразных производных фуразана.

Чтобы эта работа была максимально эффективной, прежде всего, необходимо было проанализировать имеющиеся сведения по химии фуразанов. Производным этого гетероцикла было посвящено несколько обзоров [1-10], обобщающих те или иные аспекты их химии, свойств или применения, или же какие-то временные периоды. Для создания целостной картины нами был проведен дополнительный критический анализ имеющихся данных, что стало поводом к публикации нескольких обзоров [11-16]. В этой связи литературный обзор, как самостоятельная глава, в данной диссертационной работе отсутствует. При обсуждении конкретных реакций в тексте даны необходимые ссылки.

В настоящей работе, опираясь на достижения прошлых лет, творчески их проанализировав и осмыслив, проведено исследование, направленное на разработку стратегии и тактики синтеза производных фуразана. Стратегически, в русле ныне развивающихся тенденций, необходимо было выявить те «простейшие» производные

фуразана, которые могут быть использованы в качестве «строительных блоков» при конструировании более сложных соединений, а также определить пути их возможных превращений. Тактическая составляющая этой работы должна ответить на вопрос – как именно сделать эти «простейшие блоки», и с помощью каких именно реакций их можно превратить в целевые соединения?

Детальный анализ показал, что в качестве «строительных блоков» могут быть полезны производные фуразана, содержащие при цикле такие заместители, как H, Me, CH_2Hal , CO_2H , Ac и NH_2 . На разработку эффективных методов синтеза фуразанов с такими заместителями из доступного сырья и была направлена первая часть нашего исследования.

Располагая набором «простейших» фуразанов необходимо выяснить, какие из них могут быть полезны в качестве «строительных блоков». Из литературных данных однако, следует, что способы плодотворного использования таких фуразанов весьма не многочисленны. Использование стандартных синтетических методов, зачастую, оказывается не пригодным. Даже при работе с наиболее изученными из них аминифуразанами возникало огромное количество проблем. Поиск способов вовлечения простейших производных фуразана в различные реакции, в свою очередь, стал предметом второй части работы.

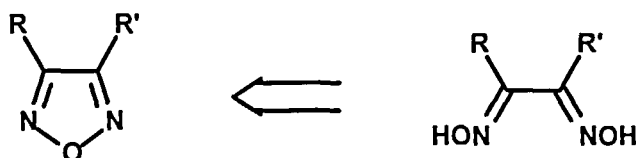
Химическая сущность настоящей работы направлена на создание работоспособного инструмента для конструирования энергоемких производных фуразана. С другой стороны, развитие химии фуразансодержащих «строительных блоков» создает предпосылки для получения производных, обладающих полезными и для других областей применения свойствами. То есть, практической целью настоящего исследования является создание основ технологий двойного назначения.

В результате проведенного систематического исследования на подавляющее большинство поставленных вопросов удалось найти ответы. Решение обозначенных выше задач в комплексе, очевидно, стало тем базисом, который поможет заинтересованным исследователям при выборе оптимальных схем в целенаправленном синтезе востребованных производных фуразана.

II. РЕАКЦИИ, ПРИВОДЯЩИЕ К ОБРАЗОВАНИЮ ФУРАЗАНОВОГО ЦИКЛА [17-32].

II. 1. Общие положения.

Основной общий способ построения фуразанового цикла заключается в дегидратации соответствующих глиоксимов.



В качестве дегидратирующих средств возможно применение как щелочных (аммиак, NaOH, KOH и др.), так и кислотных (H_2SO_4 , Ac_2O , $POCl_3$, PCl_5 , $SOCl_2$ и др.) реагентов. В некоторых случаях в циклизации используются предварительно проацилированные глиоксимы. Температурный режим, обеспечивающий протекания дегидратации, а также продолжительность реакции варьируются в широких пределах. Несмотря на уже более чем вековую историю развития химии фуразанов не удастся сформулировать принципы выбора конкретных условий для циклизации тех или иных глиоксимов. Причина этого кроется в том, что на способность глиоксимов к дегидратации/циклизации влияет не только природа заместителей R и R', но и конформация оксимных групп.

В зависимости от конфигурации оксимных групп возможно существование трех геометрических изомеров [Z,Z'- (ранее называемый *син*), Z,E'- (ранее называемый *анти*) и E,E'-изомер (ранее называемый *амфи*-изомером), различаемые по ориентации оксимных групп [18,33,34] (Рис.1). При этом для несимметрично замещенных *амфи*-глиоксимов возможно существование двух изомеров (*амфи'* и *амфи''*, отличающиеся разворотом оксимных групп в сторону того, или иного заместителя), то есть, потенциально, может быть четыре разных изомера.

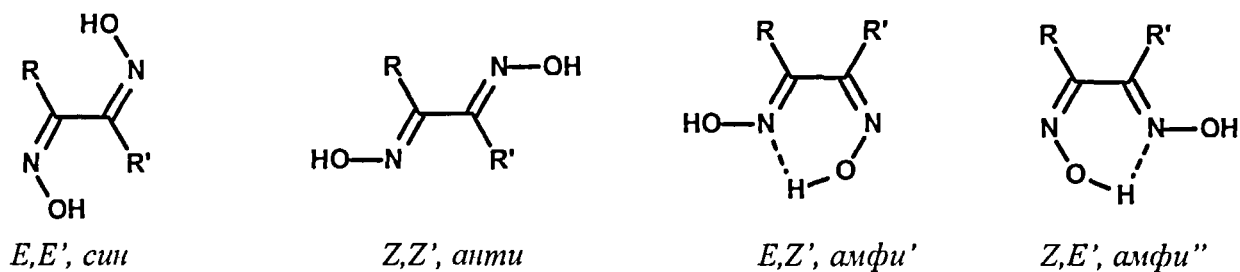


Рис. 1. Изомеры глиоксимов.

Из этих трех конформеров лишь один, *E,Z*-изомер, может циклизоваться в фуразан. Внутримолекулярная водородная связь в *E,Z*-форме обеспечивает расположение оксимных групп по одну сторону от С-С-связи, что благоприятно для циклизации.

Действительно, образование фуразанового цикла заключается во внутримолекулярной атаке анионного центра, возникающего в щелочной среде на одном из атомов кислорода оксимной группы, на атом азота соседней оксимной группы (Схема 1), что может реализоваться лишь при *E,Z*-конфигурации глиоксима. Другие конформеры перед циклизацией должны быть изомеризованы в эту форму.

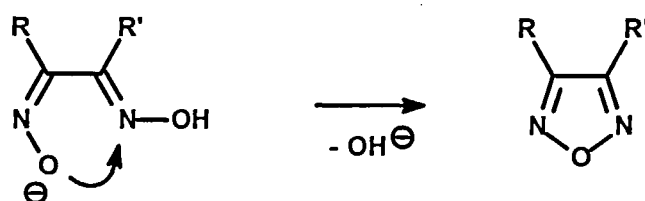


Схема 1

Переход одного конформера в другой, как правило, затруднен. В некоторых случаях, он может быть осуществлен при высоких температурах, в других – достигается при щелочном или кислотном катализе [33,34].

В общем, кислотные условия дегидратации глиоксимов более мягкие и позволяют получать фуразаны, имеющие лабильные заместители. Однако далеко не все глиоксимы циклизируются в мягких условиях, что сильно ограничивает применимость метода. Необходимость же соблюдения мягких условий обусловлена способностью оксимов при повышенной температуре в присутствии кислотных реагентов к побочным реакциям (дезоксимированию, перегруппировке Бекмана и др.). Условия щелочной циклизации, напротив значительно более жесткие. Это обеспечивает дегидратацию благоприятно ориентированного глиоксима в соответствующий фуразан, а также, что крайне важно, изомеризацию других изомеров глиоксима в «благоприятный» изомер. При этом, однако, метод применим лишь для синтеза соединений, включающих щелочеустойчивые и термостабильные заместители.

Необходимо отметить, что синтез глиоксимов представляет собой отдельную самостоятельную задачу. Лишь одно соединение – диметилглиоксим, является промышленно-доступным продуктом. Т.к. глиоксимы находятся у «истоков» химии фуразанов, рациональным является синтез лишь простейших легкодоступных представителей.

Опираясь на эти положения, исследование было нацелено на разработку таких методов синтеза, которые бы исходили из доступного сырья и приводили бы к производным фуразана, пригодным для дальнейшей модификации.

II. 2. Сырье

Существует ряд альтернативных методов синтеза глиоксимов. Наиболее очевидный – это оксимирование производных 1,2-дикетоэтана (глиоксалией) [33,34]. Однако лишь узкий круг этих соединений коммерчески доступен; большинство из их весьма дороги. Анализ литературы показал, что для синтеза оксимов может быть использован вместо альдегидов или кетонов ряд их эквивалентов. Основываясь на этих литературных аналогиях, мы попытались использовать принцип эквивалентов и при синтезе глиоксимов. В соответствие с этим можно было предположить, что в качестве потенциальных эквивалентов 1,2-дикетонам могут выступать соединения, в которых одна или обе кето-группы заменены группами, способными в определенных условиях превращаться в кето- или гидроксимино-группы. Схема 2 демонстрирует некоторые, наиболее вероятные, типы соединений, пригодные для превращения в глиоксими, выделенные нами как потенциальные объекты исследований.

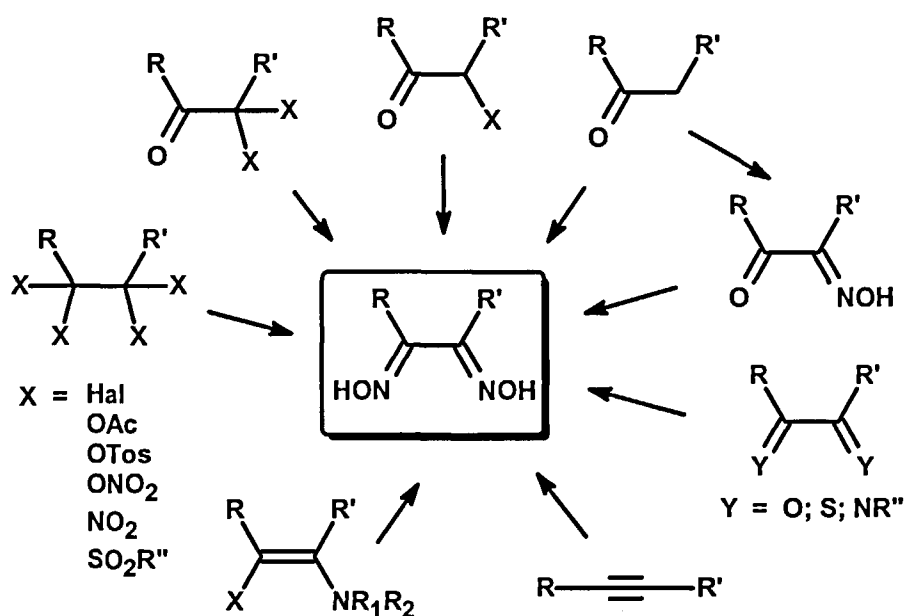


Схема 2. Исходные соединения для синтеза глиоксимов.

Реальность возможности использования указанных на схеме предшественников, как будет показано далее, была нами подтверждена и легла в основу синтеза ряда базовых синтезов.

Как видно из схемы 2, синтез одного и того же соединения может быть осуществлен исходя из гаммы разнообразных взаимозаменяемых предшественников, что делает синтетическую методологию весьма гибкой. Определяющим, в каждом конкретном случае является доступность исходного материала, обеспечивающего выход к целевой структуре с необходимым сочетанием заместителей R и R'.

Проиллюстрируем эти подходы на нескольких примерах. Так, синтез метилглиоксима был осуществлен из семи различных исходных соединений (Схема 3).

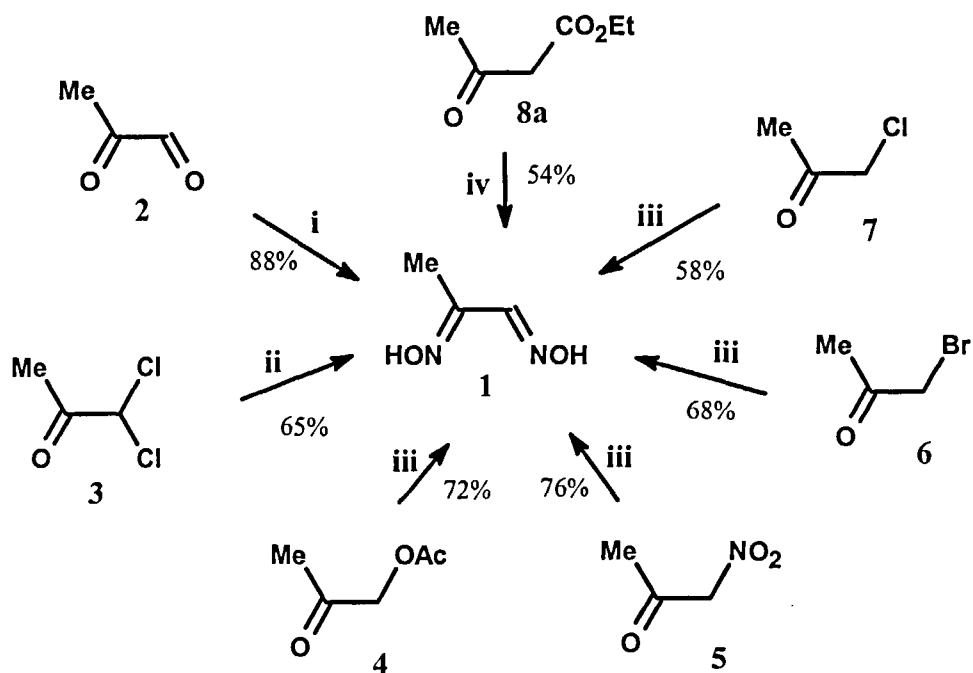
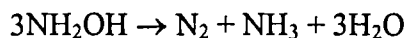


Схема 3. Реагенты и условия: *i*, $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (2.2 моля) + NaOH (2 моля), H_2O , 30-40°C; *ii*, KOAc (2.2 моля) + $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (2.2 моля) + NaOH (3 моля), $\text{H}_2\text{O}/\text{Pr}^i\text{OH}$, ~60°C; *iii*, $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (3.5 моля) + NaOAc (1 моля) + NaOH (4.5 моля), $\text{H}_2\text{O}/\text{Pr}^i\text{OH}$, ~50°C; *iv*, а) NaOH (1.5 моля), H_2O , ~20°C; б) NaNO_2 (1.1 моля) + HClO_4 (2.7 моля), H_2O , 5→20°C; в) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1.2 моля) + NaOH (1.5 моля), H_2O , 30-40°C.

Оксимирование обеих карбонильных групп метилглиоксала **2** протекает традиционным образом. Как известно [35], дихлорметильная группа α,α -дихлорацетона **3** легко омыляется в присутствии оснований до карбонильной группы. Действительно, дихлорацетон, являясь, таким образом, эквивалентом метилглиоксала, гладко реагирует с гидроксиламином в водно-щелочной среде, давая целевой глиоксим **1**. При превращении моно-галоген- (соединения **6** [36] и **7** [37]), нитро- **5** и ацетоксипроизводного **4** [38] ацетона гидроксиламин, выступает не только как оксимирующий реагент, но и

выполняет роль окислительно-восстановительного реагента. Так, например, в характерной для гидроксилamina реакции диспропорционирования одна молекула окисляет другую согласно уравнению:



Очевидно, при протекании реакции по пути *A* (Схема 4), промежуточный *N*-замещенный гидроксилamin 9 окисляется гидроксилaminом до оксимной группы, устойчивой к окислительно-восстановительным процессам, протекающим в используемых условиях реакции. С другой стороны, первичное *O*-алкилирование гидроксилamina (путь *B*, схема 4) должно приводить к интермедиату 10, который будет окисляться до альдегида 11. Последний, при оксимировании дает тот же целевой глиоксим 1. То есть, не зависимо от региоселективности первой стадии взаимодействия соединений 4-7 с гидроксилaminом конечным продуктом является один и тот же, необходимый глиоксим 1.

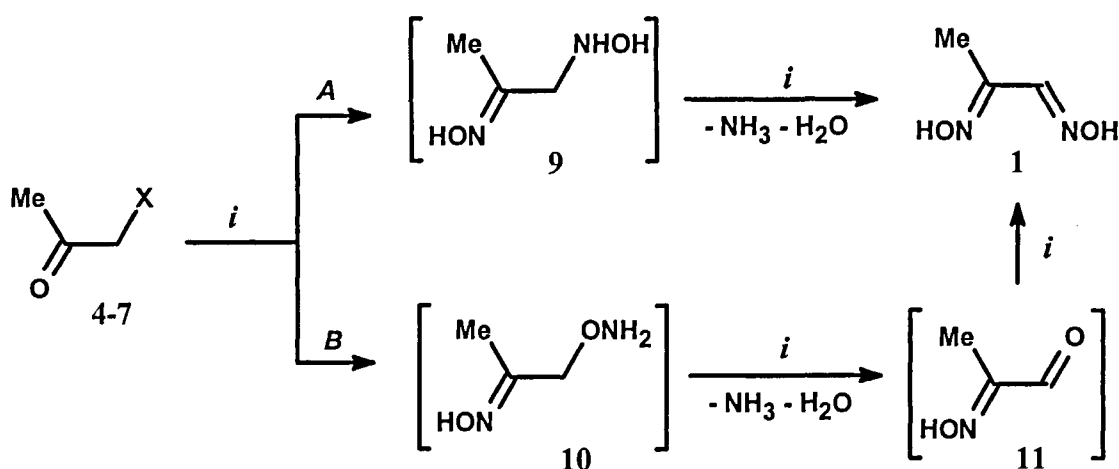


Схема 4. Реагенты и условия: i , $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{NaOAc}/\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{PrOH}$, $\sim 50^\circ\text{C}$.

В указанных выше процессах все стадии превращения проходят под действием одного реагента, такого как щелочной раствор гидроксилamina. Вся цепочка превращений проходит как единый процесс, давая целевой глиоксим.

Превращение ацетоуксусного эфира 8a в глиоксим 1 (схема 3) осуществляется в три последовательные стадии – омыление сложноэфирной группировки, нитрозирование с одновременным декарбоксилированием [39] и, наконец, оксимирование (Схема 5). То есть, в этом случае каждая стадия превращения нуждается в своих индивидуальных реагентах.

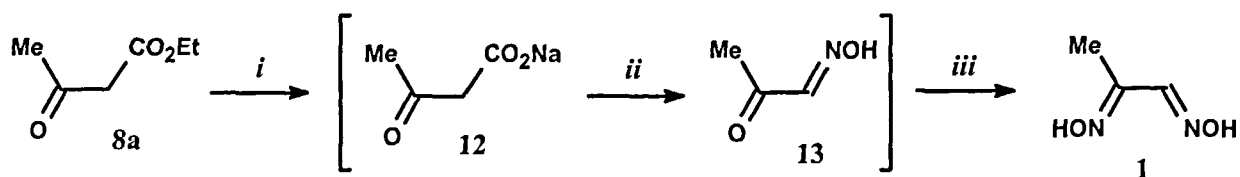


Схема 5. Реагенты и условия: *i*, NaOH, H₂O, ~20°C; *ii*, NaNO₂, H⁺, H₂O, 5→20°C; *iii*, NH₂OH·HCl/NaOH/H₂O, 30-40°C.

Однако все стадии этого процесса проходят в водной среде и также могут быть осуществлены в одной колбе последовательным введением необходимых реагентов и коррекцией температурного режима, т.е. как “one-pot” процесс. Несмотря на то, что выход глиоксима **1** в этом случае несколько ниже, чем при использовании других исходных соединений (см. схему 3) он является конкурентно способным. По сочетанию таких качеств, как коммерческая доступность, невысокая стоимость и низкая токсичность, ацетоуксусный эфир **8a** несомненно имеет преимущества перед другими исходными соединениями, представленными в схеме 3.

Для синтеза фенилглиоксима **14** [40-44] были использованы подходы, аналогичные примененным при получении метилглиоксима **1**. Замена метильной группы на фенильную благоприятно сказывается на всех проводимых реакциях (схема 6), что обеспечивает в этом случае более высокие выходы глиоксима **14**. Необходимо отметить, что в отличие от ацетона, нитрозирование ацетофенона **20** может быть осуществлено практически столь же эффективно, как и производного **21**, стоимость которого существенно выше, чем ацетофенона.

Проведенное исследование показало, что для эффективного осуществления указанных выше реакций (на стадии оксимирования) требуется более высокая температура, чем при синтезе соединения **1**, а также применение в качестве соразтворителя изопропанола необходимого для перевода в раствор соединений, включающих гидрофильную фенильную группу.

Как и в случае синтеза глиоксима **1**, превращение всех исходных соединений в фенилглиоксим **14** было осуществлено как “one-pot” процессы.

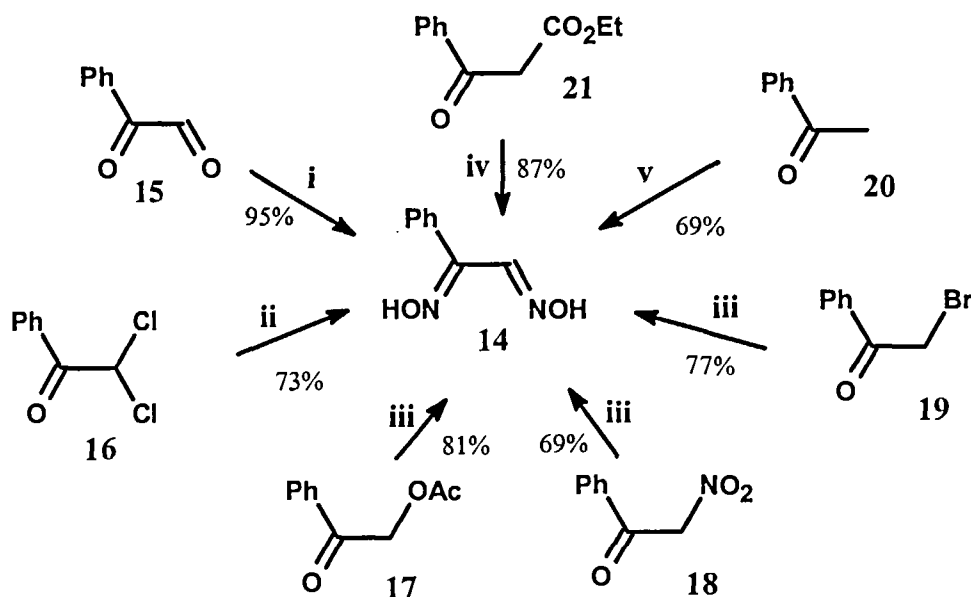


Схема 6. Реагенты и условия: *i*, $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (2.2 моля) + NaOH (2 моля), $\text{H}_2\text{O}/\text{Pr}^i\text{OH}$, 60-70°C; *ii*, KOAc (2.2 моля) + $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (2.2 моля) + NaOH (3 моля), $\text{H}_2\text{O}/\text{Pr}^i\text{OH}$, ~80°C; *iii*, $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (3.5 моля) + NaOAc (2 моля) + NaOH (3.5 моля), $\text{H}_2\text{O}/\text{Pr}^i\text{OH}$, ~80°C; *iv*, а) NaOH (1.5 моля), ТЕБАХ, H_2O , ~20°C; б) NaNO_2 (1.1 моля) + HClO_4 (2.7 моля), H_2O , 5→20°C; в) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1.2 моля) + NaOH (1.5 моля), $\text{H}_2\text{O}/\text{Pr}^i\text{OH}$, 60-70°C; *v*, а) Pr^iONO (1 моль) + NaOPr^i (1 моль), 0→20°C; б) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1.2 моля), H_2O , 60-70°C.

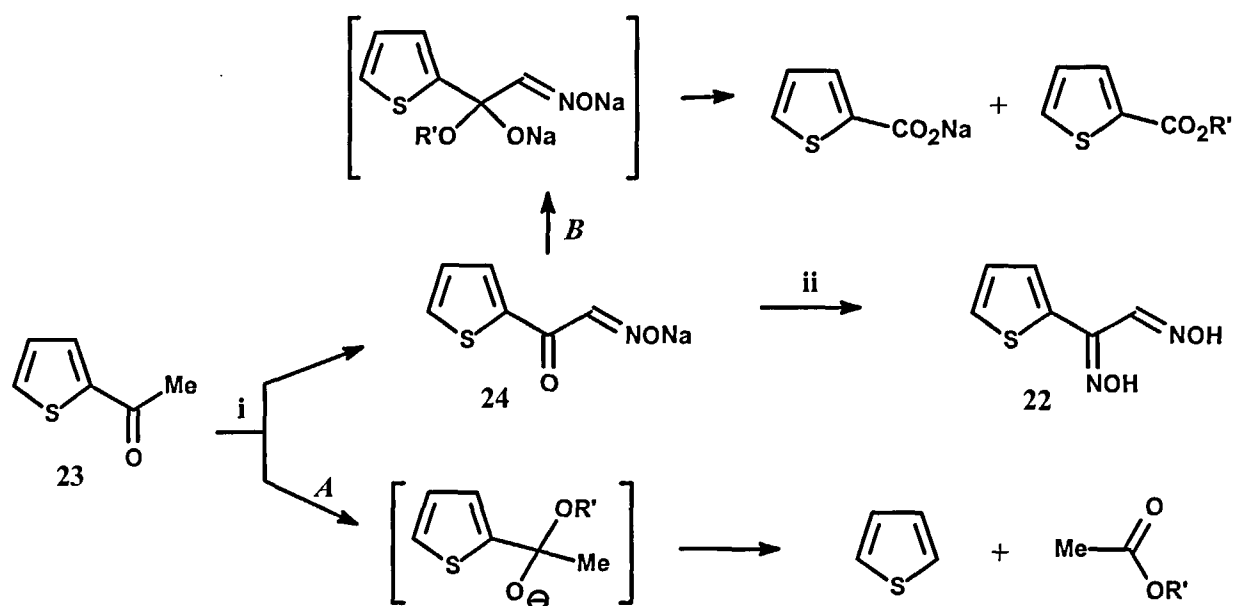


Схема 7. Реагенты и условия: *i*, RONO (1 моль) + NaOR' (1 моль), 0→20°C; *ii*, $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, $\text{H}_2\text{O}/\text{Pr}^i\text{OH}$, 60-70°C.

Поскольку тиюфеновый цикл близок по свойствам фенильному заместителю, синтез тиенилглиоксима **22** был осуществлен аналогично. Действительно, получение соединения **22** путями, сходными представленным на схеме 6, обеспечивает, соответственно, выходы $\pm 3\%$ от указанных.

Наиболее подробно, однако, была исследована цепочка реакций, обеспечивающая получение соединения **22** [21] из коммерчески доступного 2-ацетилтиофена **23** (Схема 7). Было изучено влияние различных факторов на нитрозирование 2-ацетилтиофена **23**. При этом в каждой отдельной серии экспериментов изменялся какой-то один параметр. Оказалось, что изменение радикала R (Me, Et, Pr, Prⁱ, Bu, Buⁱ, Bu^t, Amylⁱ) в алкилнитрите практически не сказывается на результате реакции нитрозирования. Напротив, влияние радикала R' в алколяте очень существенно. С уменьшением нуклеофильности алкокси-аниона, которая падает в ряду Me < Et < Pr < Prⁱ < Bu^t выход соли **24** возрастает, и составляет 22, 29, 54, 73 и 78%, соответственно.

Уменьшение выхода обусловлено побочными процессами. Известно, что ацильная группа, связанная с (гетеро)ароматическим циклом, может отщепляться при действии сильных оснований и нуклеофилов [45]. При нитрозировании параллельно происходит присоединение алкокси-аниона к карбонильной группе исходного соединения **23** (минорный процесс, путь A) и нитрозированного продукта **24** (основная побочная реакция, путь B). Расщепление интермедиата, образующегося по пути A, дает тиюфен (1-4%) и эфиры уксусной кислоты (контроль по ГЖХ, с использованием в качестве стандартов заведомых образцов). Тиюфенкарбоновая кислоты (до 34%) и ее эфиры (до 27%) являются результатом атаки алкокси-аниона по карбонильной группе соединения **24** (путь B).

Если же нитрозирование ацетилтиофена **23** проводить BuONO, а в качестве основания использовать PrⁱONa, выход соли **24** составляет ~80%.

Оксимирование соединения **24** проходит в обычных условиях и с высоким выходом. Обе стадии могут быть проведены как "one-pot" процесс. Глиоксим **22** существует в виде смеси двух изомеров. Изомеры были разделены с помощью препаративной хроматографии. Из обоих изомеров удалось вырастить кристаллы пригодные для рентгеноструктурного исследования [18]. Впервые представилась возможность исследовать два изомера, *E,E*-**22** и *E,Z*-**22**, одного глиоксима (ранее удавалось сделать рентген лишь какого-то одного из изомеров).

Проведенное исследование по синтезу глиоксимов позволяет сделать несколько важных выводов. Во-первых, для получения одного и того же глиоксима применим ряд альтернативных схем синтеза, которые базируются на разных исходных соединениях. Во-

вторых, условия проведения отдельных стадий синтеза таковы, что позволяют осуществлять несколько последовательных превращений реакционной цепочки в одном реакторе, обеспечивая, таким образом, возможность создания “one-pot” процессов. *В-третьих*, эти реакции имеют общий характер и пригодны для синтеза алкил-, арил- и гетарилглиоксимов.

II.3. Монозамещенные фуразаны

Это одна из наименее изученных групп производных фуразана. Наличие протона при фуразановом цикле делает его крайне лабильным. В присутствии любых оснований монозамещенные фуразана быстро раскрываются, давая соответствующие α -цианоксимы **27** (см. схему 8); отметим, раскрытие цикла - это единственная известная для монозамещенных фуразанов реакция [42]. Описанные к началу наших исследований способы синтеза монозамещенных фуразанов протекали с низкими выходами.

Дегидратация самого глиоксима **25** и его монозамещенных производных **1**, **14** и **22** возможна лишь при действии кислотных реагентов. Подробное исследование взаимодействия глиоксима **25** с SOCl_2 , POCl_3 , PCl_5 , Ac_2O и трифторуксусным ангидридом позволило установить, что при этом имеет место образование смеси веществ, включающей целевой фуразан **26a**, дициан и ряд продуктов побочного дезоксимирования и перегруппировок. Однако выход **26a** при их использовании не превышает 20%. Известно, что дегидратация глиоксима **25** может быть осуществлена при его сплавлении с янтарным или фталевым ангидридом [42]. Выход фуразана **26a**, однако, не велик. Мы полагали, что причина кроется в деструкции фуразана **26a** в реакционной массе. Проведенное исследование показало, что наиболее эффективными дегидратирующими реагентами как для самого глиоксима **25**, так и для монозамещенных глиоксимов **1**, **14** и **22** являются янтарный или фталевый ангидриды, нанесенные на твердый носитель, такой как силикагель или цеолиты (Схема 8). Нагревание смеси глиоксима с указанными водоотнимающими реагентами, нанесенными на твердый носитель (10-15 вес. % реагента на носителе) обеспечивает удаление образующегося продукта (отгонка для соединений **26a** (85%) и **26b** (79%), и сублимация для **26c** (65%) и **26d** (50%)) из реакционной смеси, тем самым препятствуя побочным процессам.

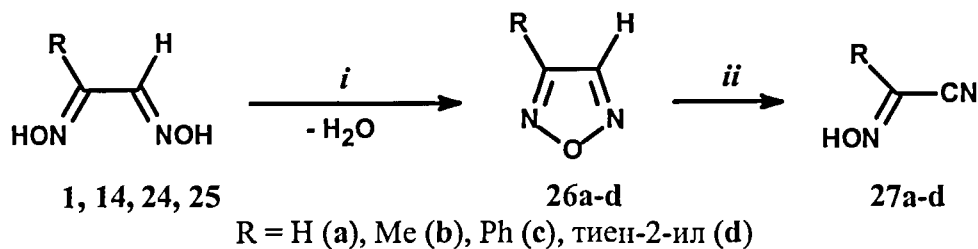
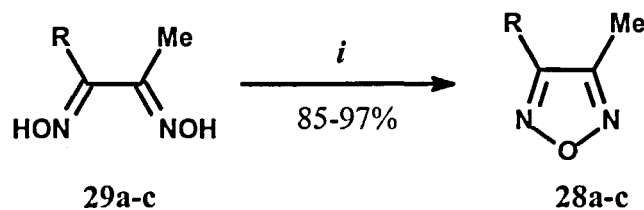


Схема 8. Реагенты и условия: *i*, янтарный или фталевый ангидриды (1 моль) + SiO₂, Δ; *ii*, основание.

Попытки получить соединения **26**, включающие электронно-акцепторный заместитель R (Cl, NO₂, CN, CCl₃), а также группы с основными центрами (пиррол-1-ил, пирид-2(3)-ил, пиазин-2-ил) были безуспешны.

II.4. Метилфуразаны

3-Метил-4-R-фуразаны **28a-c**, как известно, могут быть получены как при действии кислых, так и щелочных реагентов (при R ≠ H) на 3-метил-4-R-глиоксимины **29a-c** [1-6,10,15]. При отсутствии в исходном глиоксимины заместителей, способных реагировать с щелочами, именно щелочные дегидратирующие реагенты дают наиболее стабильные и высокие выходы соответствующих фуразанов. Нами проведено всестороннее изучение дегидратации диметилглиоксимины **29a** до 3,4-диметилфуразана **28a** (Схема 9). Было исследовано влияние природы и количества основания (LiOH, NaOH, KOH, CsOH, Li₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, а также их смесей), растворителя (вода, этиленгликоль, диэтиленгликоль, триэтиленгликоль, ДМФА, диметилацетамид, тетраметилмочевина, N-метилпирролидон, ДМСО, сульфолан) и катализатора (краун-эфира, четвертичные аммонийные соли) на выход фуразана **28a**. В результате проведения и анализа большого массива экспериментов было найдено простое, но очень эффективное решение. Оказалось, что процесс может проходить как каталитический. Применение системы KOH/Cs₂CO₃/этиленгликоль обеспечило практически количественный выход 3,4-диметилфуразана (**28a**). При этом значительно сократился расход щелочи и, как следствие, количество промывных вод, упростилась обработка. Так, *медленное* нагревание до кипения суспензии глиоксимины **29a** в этиленгликоле в присутствии *каталитических количеств* смеси KOH и Cs₂CO₃ обеспечивает гладкую отгонку продукта; за одну операцию можно получить более 400 г фуразана **28a**.



R = Me (a), Et (b), Ph (c)

Схема 9. Реагенты и условия: *i*, KOH/Cs₂CO₃/этиленгликоль, Δ.

Было показано, что этот прием столь же эффективен и при синтезе метилфуразанов **28b** и **28c**. Вероятно этот способ может быть применен и при синтезе других 3,4-диалкил- и 3-алкил-4-арилфуразанов.

Присутствие в исходном глиоксиме хлорметильной группы (R = CH₂Cl) оставляет возможность лишь кислотной дегидратации. Систематическое исследование взаимодействия 1-метил-2-(хлорметил)глиоксима **30a** с такими дегидратирующими реагентами, как уксусный и трифторуксусный ангидриды, PCl₅, POCl₃, P₂O₅, SOCl₂, TosCl, показало, что результат реакции сильно зависит от условий ее проведения (Схема 10). Применение любого из указанных реагентов при температуре выше 30°C дает целевой фуразан **31a** (до 45%), однако сопровождается перегруппировкой Бекмана и последующей циклизацией продуктов перегруппировки. Поскольку оксимные группы соединения **30a** обладают близкой реакционной способностью, то они обе в равной степени участвуют в перегруппировке Бекмана. Дегидратация этих продуктов перегруппировки приводит к образованию примерно равных количеств двух побочных продуктов - изомерных 1.2.4-оксадиазолов **32** и **33**. То есть, реакционная смесь (Схема 10) представляет собой смесь трех изомерных оксадиазолов, обладающих схожими физическими свойствами. Отделение фуразана **31a** от оксадиазолов **32** и **33** крайне трудоемко и может быть достигнуто лишь многократной перегонкой на высокоэффективной колонке. Установлено, однако, что селективное превращение глиоксима **30a** в фуразан **31a** может быть осуществлено при обработке системой SOCl₂/CH₂Cl₂/ДМФА при строго регламентированном температурном режиме; 5°C в начале реакции, и кипячении на конечном этапе циклизации. Выход на стадии формирования фуразанового цикла составляет около 80%.

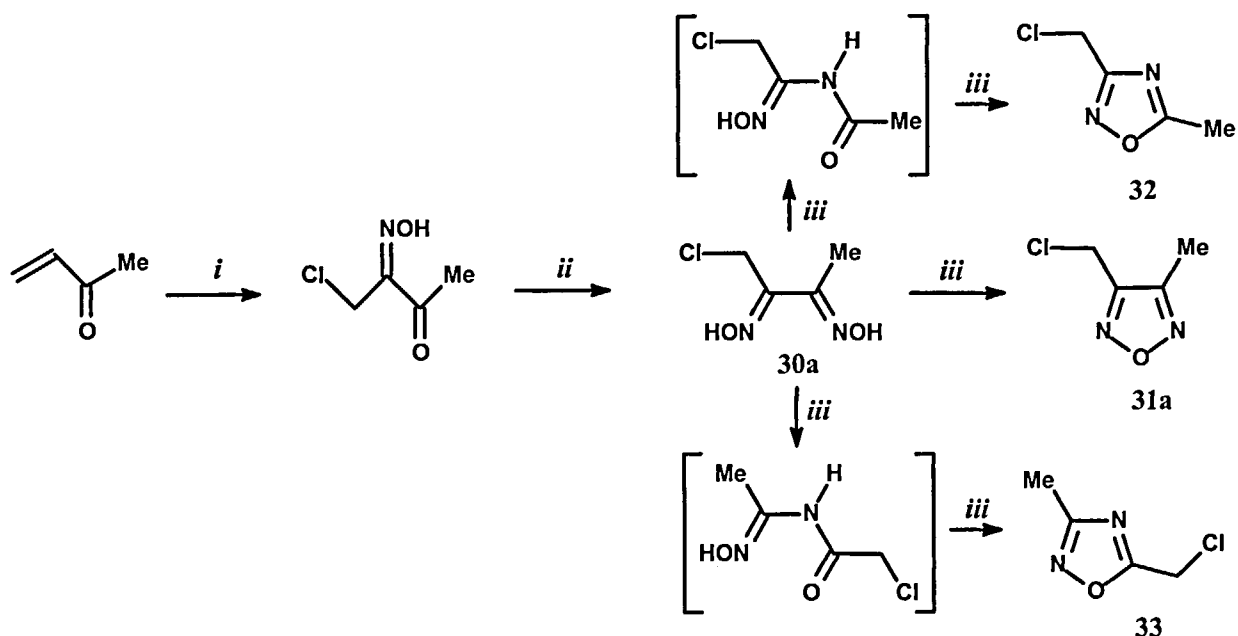


Схема 10. Реагенты и условия: *i*, NOCl, глим, 10-15°C;
ii, NH₂OH×HCl, H₂O/PrⁱOH, 30-40°C; *iii*, SOCl₂

Аналогичные условия были применены для синтеза других галогенметилфуранов (Схема 11). Выходы бромпроизводных на 10-15% ниже, чем соответствующих хлорметильных соединений. Это, вероятно, связано с более высокой реакционной способностью бромпроизводных, портящихся в процессе выделения (при хранении разлагаются).

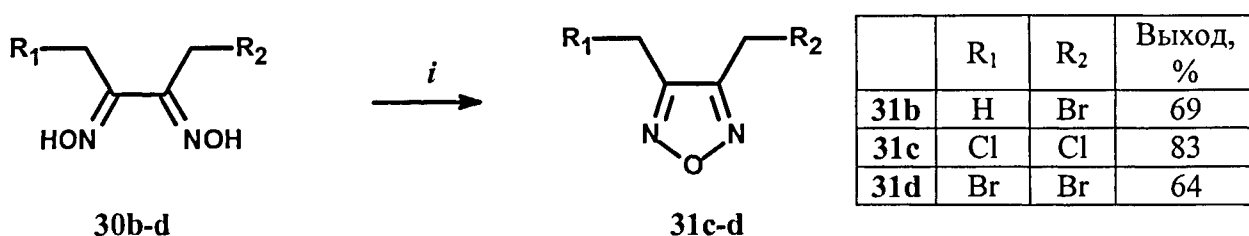


Схема 11. Реагенты и условия: *i*, SOCl₂/ДМФА/CH₂Cl₂, 0-5°C.

Система SOCl₂/ДМФА/CH₂Cl₂ может быть также применена для превращения диметилглиоксима 29а в фуразан 28а, который образуется с выходом 89%. Однако, очевидно, что применение щелочной циклизации (см. схему 9) для синтеза соединения 28а более целесообразно.

Таким образом, для получения 3,4-диалкилфуранов с успехом могут быть применены как условия щелочной, так и кислотной дегидратации/циклизации.

II.5. Производные фуразанкарбоновых кислот

Как видно из схемы 12, исходными соединениями для синтеза производных 3-R-фуразанкарбоновых кислот **34a-d** являются соответствующие производные β-кетозэфиров **8a-d**. При этом сложноеэфирная группировка исходного соединения не затрагивается при осуществлении необходимой цепочки превращений и сохраняется в целевом продукте. Это обеспечивается использованием лишь кислотных сред на всех этапах синтеза.

Исследована циклизация глиоксимов **36a-d** при действии различных кислотных дегидратирующих реагентов (Ac_2O , янтарный или фталевый ангидриды, SOCl_2 , POCl_3). Как и в случае синтеза соединения **30a**, наиболее эффективным оказалось использование системы SOCl_2 /ДМФА в среде CH_2Cl_2 . Эта методология позволила провести циклизацию глиоксимов в эфиры **34a-d** с выходами до 75%. Использование в качестве исходных соединений вместо этиловых метиловые эфиры β-кетозэфиров позволяет повысить выход на 3-5%.

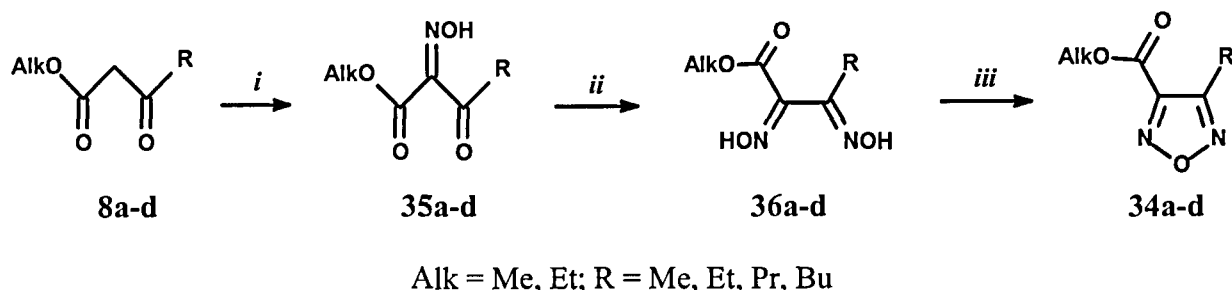


Схема 12. Реагенты и условия: *i*, $\text{NaNO}_2 + \text{AcOH}$, $\sim 20^\circ\text{C}$; *ii*, $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, H_2O , $\sim 20^\circ\text{C}$, *iii*, SOCl_2 /ДМФА/ CH_2Cl_2 , $0 \rightarrow 20^\circ\text{C}$;

Несмотря на то, что все стадии, изображенные на схеме 12, осуществляются в кислой среде, попытки их объединения не увенчались успехом. Тем не менее, осуществление этой схемы весьма технологично, и обеспечивает суммарный выход 30-45%.

II.6. Ацетилфуразаны

В литературе описан единственный способ получения 3-ацетил-4-метилфуразан **37**, исходным соединением для которого является ацетилацетон **38**. Постепенное проведение превращений $38 \rightarrow 39 \rightarrow 40 \rightarrow 37$ (схема 13) позволило получить итальянским химикам целевой продукт с выходом $\sim 3\%$ [46]. Позже было показано, что глиоксим **40** быстро превращается в изоксазолин **41** [47]. Возможно, именно этот факт ответственен за низкий

выход на стадии его циклизации в фуразан **37**. С другой стороны, те же авторы указывали, что соединение **39** может быть превращено в триоксим **42**, который, при кипячении в Ac_2O , превращается в *O*-ацетилированное производное оксима **43** [46]. Постадийный гидролиз последнего дает целевой продукт **37**. Суммарный выход при этом еще ниже.

Наличие в этом соединении ацетильной группы, потенциально способной к разнообразным превращениям, делало его весьма привлекательным объектом для исследований.

Оптимизация синтеза соединения **37** проводилась с учетом разработок, представленных выше. Мы провели исследование влияния *pH* среды, температуры, концентрации и других факторов на все стадии процесса превращения ацетилаcetона **38** в соединение **37**, представленные на схеме 13. В результате, маршрут $38 \rightarrow 39 \rightarrow 42 \rightarrow 43 \rightarrow 37$ был признан наиболее целесообразным.

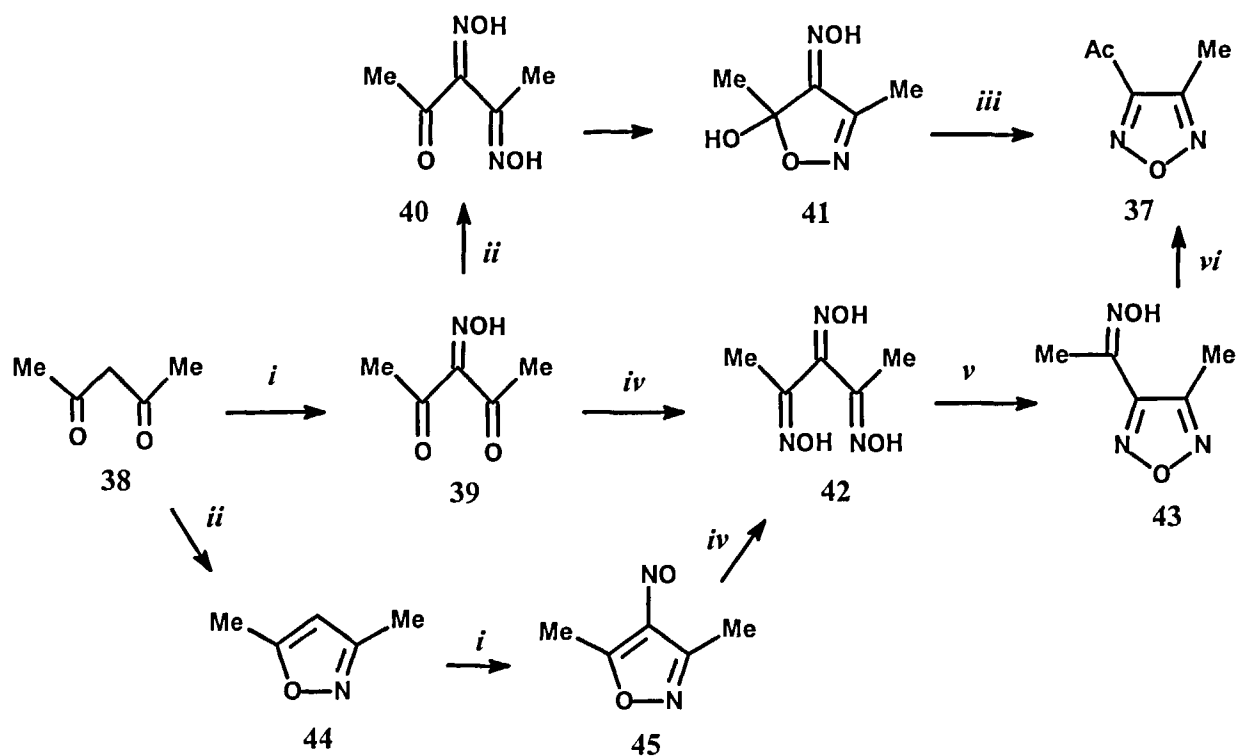


Схема 13. Реагенты и условия: *i*, $\text{NaNO}_2 + \text{H}^+$, $\sim 5^\circ\text{C}$; *ii*, $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1 моль), H_2O , $0\div 20^\circ\text{C}$; *iii*, Ac_2O , кипение; *iv*, $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (избыток) + NaOH , H_2O , $50\div 70^\circ\text{C}$; *v*, NaOH , H_2O , кипение; *vi*, H_2O , H^+ , перегонка с паром.

Все стадии этой цепочки проходят в водной среде, а отходы, образующиеся из реагентов, используемых на предыдущих стадиях, не мешают осуществлению последующих. Это дало возможность осуществить всю цепочку превращений как «оперот» процесс. В результате, выход соединения **37** составил в этом процессе 35-40%, что более чем в 10 раз превышает достигнутый ранее.

II.7. Аминофуразаны

В постоянном исследовании синтезу аминофуразанов (АФ) было уделено наибольшее внимание. Аминогруппа, как потенциальный реакционный центр, широко используется в органической химии. С другой стороны, очевидно, что имеющаяся возможность одновременного вовлечения в реакции как аминогруппы, так и соседнего с ней заместителя, открывает широкие перспективы для синтеза аннелированных производных фуразана, расширяя многообразие возможных превращений.

Описанные в литературе подходы к синтезу аминофуразанов многостадийны и, как следствие, трудоемки [5,8,15]. Низкие выходы целевых продуктов, получаемые в большинстве случаев, делают эти многостадийные схемы не эффективными. В то же время было очевидно, что стратегическая линия синтеза верна, требуется лишь изменить тактику ее осуществления.

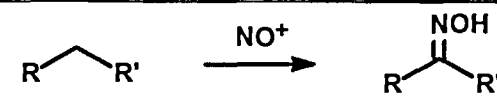
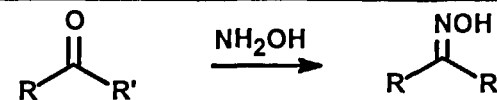
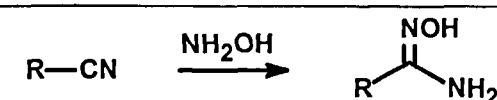
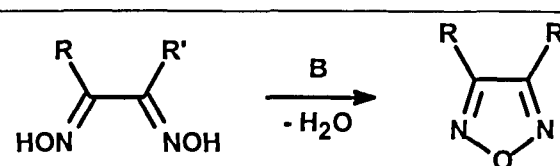
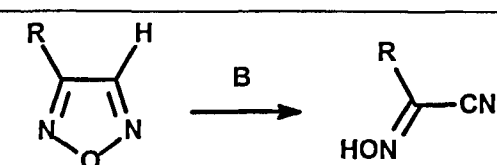
Наше исследование было нацелено на разработку универсальных способов одноэтапного превращения легкодоступного промышленного сырья в необходимые АФ без выделения промежуточных продуктов, т.е. создание «one-pot» процессов.

Проведенные исследования по синтезу глиоксимов и некоторых фуразанов, содержащих алкильные и (гет)арильные заместители, представленные выше, показали реальность осуществления несколько последовательных превращений реакционной цепочки в одном реакторе, обеспечивая таким образом возможность создания “one-pot” процессов. Основное отличие при синтезе АФ – это необходимость введения аминогруппы в глиоксим, т.е. на стадии, предшествующей образованию фуразанового цикла, должен быть получен аминоглиоксим.

Анализ литературных схем и наших собственных разработок показал, что в процессе синтеза аминофуразанов обычно встречается один и тот же набор базовых реакций. Пять элементарных стадий, сведенных в таблице 1, являются ключевыми при синтезе АФ.

Необходимо отметить, что стадии В-Е проходят в щелочной среде. Стадия А, находящаяся в самом начале цепочки превращений, может быть осуществлена как в кислой, так и щелочной среде, а отходы, образующиеся из реагентов, используемых на стадии А, не мешают осуществлению последующих. Реакции, представленные в таблице 1, могут проходить в водной, либо водно-спиртовой среде. Все это создавало предпосылки для последовательного проведения реакций без выделения промежуточных продуктов и создания «one-pot» процессов.

Таблица 1.

| Стадия | Название реакции | Схема реакции |
|--------|--|--|
| A | нитрозирование |  |
| B | оксимирование |  |
| C | присоединение NH2OH к нитрильной группе |  |
| D | дегидратация, ведущая к образованию фуразанового цикла |  |
| E | раскрытие фуразанового цикла |  |

Стадия С является тем самым инструментом, который обеспечивает введение аминогруппы в глиоксим.

Реакционная цепочка синтеза АФ может включать до десяти элементарных стадий, которые проводятся в одном реакторе, последовательным введением необходимых реагентов и коррекцией параметров реакции.

Необходимо отметить, что при синтезе конкретных АФ может быть задействован не весь комплекс реакций представленных в таблице 1, а лишь часть. С другой стороны, тот или иной тип реакций в процессе превращения может повторяться несколько раз. Тип и количество промежуточных стадий определяются природой используемого исходного сырья.

Как и при синтезе глиоксимов (см. выше), синтез одного и того же АФ, как правило, может осуществляться на основе ряда взаимозаменяемых исходных веществ, что делает синтетическую схему весьма гибкой. Методологически, процесс заключается в обработке формируемого в реакторе разными способами монозамещенного глиоксима щелочным раствором гидроксилamina при повышенной температуре в присутствии катализаторов или различных добавок. При этом образующийся изначально монозамещенный фуразан раскрывается, давая цианоксим, который присоединяет гидроксилamin по нитрильной группе. Образующийся аминоглиоксим циклизуется в фуразан. Проиллюстрируем эту методологию на ряде конкретных синтезов.

До наших работ был известен единственный представитель 3-алкил-4-аминофуразанов – 3-амино-4-метилфуразан **46b**, его же гомологи, включающие более объемистые алкильные группы, не известны. В тоже время, соединение **46b** получило широкое распространение в органическом синтезе, а также как исходное для ряда биологически активных соединений. Очевидно, гомологи соединения **46b** могли бы представить интерес для аналогичного применения. Заметим, описанный метод синтеза соединения **46b** нуждался в усовершенствовании.

Создание общего метода синтеза 3-алкил-4-аминофуразанов **46** являлось актуальной задачей [24].

«One-pot» синтез этих соединений, спланированный нами на базе промышленно доступных β -кетозэфиров, включает семь последовательных стадий (Схема 14). Необходимо отметить, что практически все реакции (по отдельности или объединенные по несколько) были осуществлены ранее. То есть, было нужно найти способ интенсификации каждой отдельной стадии этого процесса и их объединения. В качестве модельного соединения для отработки процесса был использован наиболее доступный и дешевый β -кетозэфир – ацетоуксусный эфир **8a**, позволяющий выйти к известному аминофуразану – 3-амино-4-метилфуразану **46b**.

Как указывалось ранее, при разработке синтеза метилглиоксима **1a** (схема 5) нами была отработана «one-pot» процедура, использующая в качестве исходного материала ацетоуксусный эфир **8a**. Реакционная смесь, в которой образуется глиоксим **1a**, представляет собой раствор гидроксиламина, щелочи и неорганических солей щелочных металлов в воде. Эти же компоненты смеси, при определенной концентрации и более высокой температуре, необходимы для превращения глиоксима **1a** в фуразан **46b**. Так, более 50 лет назад *Cusmano* [48] была предложена, а позднее уточнена *Westphal* [49], «one-pot» процедура превращения изонитрозоацетона **13a** в фуразан **46b**. Процесс осуществлялся при обработке кетооксима **13a** гидроксиламином в присутствии щелочи и обеспечивал 10% выход аминофуразана **46b**. Механизм превращения соединения **13a** в **46b**, а также роль и влияние различных факторов на результат реакции ранее не обсуждались. Тем не менее, очевидно, что схема 14 описывает этот процесс. Превращения $8 \rightarrow 12 \rightarrow 13 \rightarrow 1$ (Схема 5) и $1 \rightarrow 26$ (Схема 8) были нами уже проработаны, остальные шаги схемы нуждались в исследовании.

Мы показали, что обработка моно-замещенного производного **26b** раствором гидроксиламина, выполняющего вначале роль основания **B**, обеспечивая раскрытие фуразанового цикла до интермедиата **27b**, а потом, атакуя нитрильную группу последнего,

приводит к количественному образованию аминоглиоксима **47b**. То есть, превращение **26** → **27** → **47** осуществляется крайне эффективно.

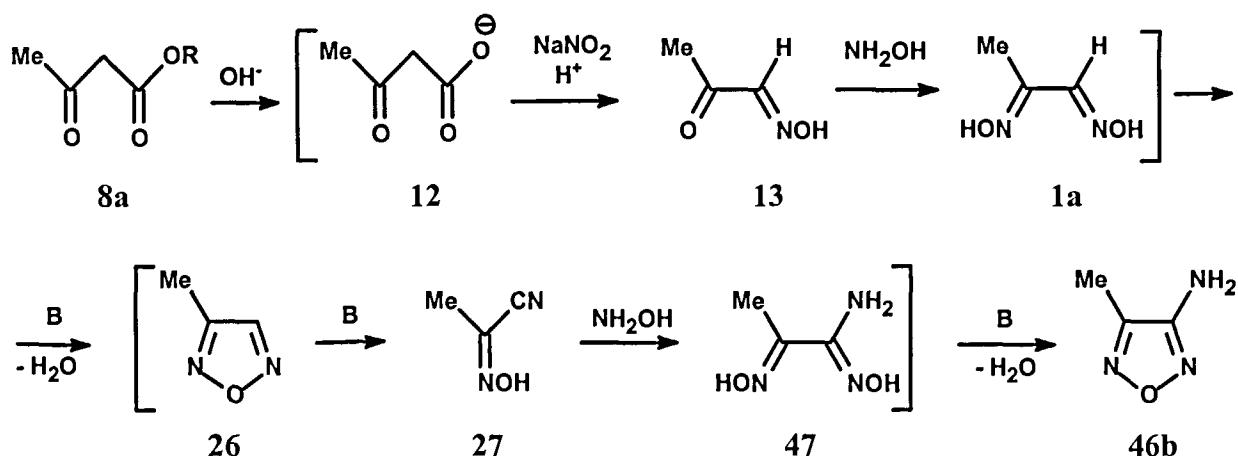
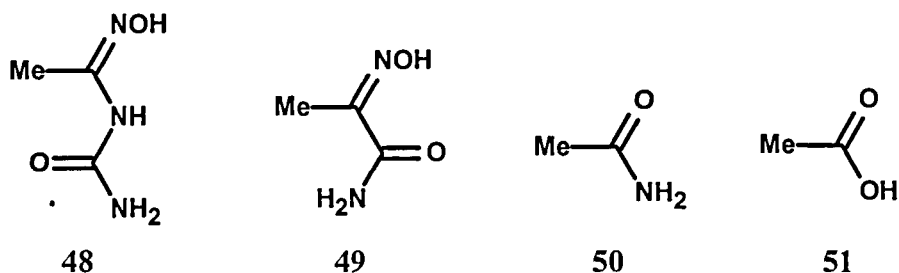


Схема 14. "One-pot" процесс.

С другой стороны, было обнаружено, что 1-амино-2-метилглиоксим **47b**, предшествующий образованию целевого АФ, крайне плохо подвергается дегидратации/циклизации, что, вероятно, обусловлено его конфигурацией. Для обоих глиоксимов, представленных в схеме 14, конфигурация известна. Так, для глиоксима **1a** характерно присутствие двух форм - *E,E'* и *Z,E* [50], которые могут довольно легко переходить друг в друга. Это обеспечивает участие глиоксима **1a** в дальнейших превращениях (в финальной реакционной смеси не обнаружен). Напротив, аминоглиоксим **47b** существует исключительно в неблагоприятной *Z,Z*-форме [51,52], что предполагает необходимость предварительной изомеризации.

Предложенный *Westphal* процесс "one-pot" превращения изонитрозоацетона **13a** в фуразан **46b** [49], осуществляется при кипячении в течение 6 ч смеси α-гидроксиминоацетона **13a**, КОН и NH₂ОН×HCl (мольное соотношение 1:5:2.5, соответственно) давая амин **46b** с выходом 10%. Наше исследование показало, что увеличение продолжительности кипячения в четыре раза (~24 ч), позволяет повысить выход амина **46b** лишь до 15%. В реакционной смеси всегда присутствует аминоглиоксима **47b**, который может быть выделен с выходом 20-48%. Необходимо отметить, что в процессе нагревания в щелочной среде побочно происходит гидролиз важных интермедиатов, представленных на схеме 14, что отмечалось и ранее [53]. Основными продуктами гидролиза являются соединения **48-51** [54,55] (в реакционной смеси находятся в виде солей).



Выяснилось, что при увеличении продолжительности реакции растет процентное содержание этих примесей, что снижает эффективность временного фактора.

Мы полагали, что интенсификация синтеза аминифуразана **46b** может быть осуществлена в результате оптимизации соотношения реагентов, а также введением различных добавок.

Так, согласно механизму, представленному на схеме 14, для осуществления реакции циклизации достаточно лишь каталитических количеств щелочи, т.к. в этом процессе она не расходуется, обеспечивая промежуточное генерирование аниона оксима. Более того, при избытке щелочи, возможно образование ди-аниона [33], одновременным депротонированием обеих оксимных групп глиоксима, что не благоприятно для циклизации в фуразановый цикл. Действительно, полутора кратное снижение количества щелочи (до 3 молей) обеспечивает почти двукратное увеличение выхода (до 18%). Замена KOH на NaOH приводит к увеличению выхода до 21%.

Исследование влияния избытка гидроксиламина на процесс образования аминифуразана **46b** показало, что увеличение количества NH_2OH в полтора-два раза против стехиометрического позволяет сократить время реакции вдвое (3 ч) при сохранении выхода. Дальнейшее увеличение количества NH_2OH не приводит к заметному улучшению.

Вероятно, в присутствии гидроксиламина облегчается *E/Z*-изомерия оксимов. Этот процесс может протекать через присоединение NH_2OH по $\text{C}=\text{N}$ -связи оксима (Схема 15), давая бис-гидроксиминоинтермедиат, не имеющий закрепленной конфигурации. Последующее элиминирование гидроксиламина приводит к образованию другого изомера оксима. Очевидно, что этот процесс обратим.

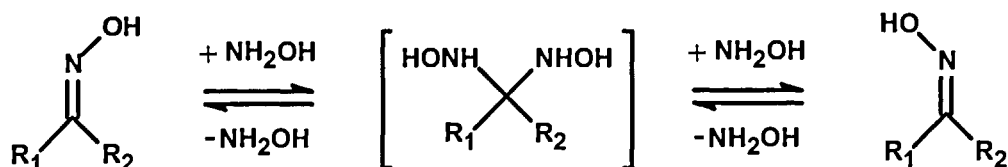


Схема 15. Роль NH_2OH в изомеризации оксимов.

Поскольку изомер, участвующий в образовании фуразанового цикла, расходуется в последующей циклизации, это равновесие обеспечивает изомеризацию в нужном направлении.

Общеизвестно, что *O*-ацильные производные глиоксимов циклизуются в фурананы легче, чем сами глиоксимы [5,15]. Согласно механизму, представленному на схеме 1, во внутримолекулярном нуклеофильном замещении, приводящем к образованию фуразанового цикла, уходящей группой является гидроксил. В ацильном производном глиоксима замещается ацилокси-группа (Схема 16). Здесь требования к конформации глиоксима столь же актуальны.

Очевидно, что т.к. электрошная стабилизация ацилокси-аниона значительно выше, чем гидроксид-аниона, то он должен легче отщепляться, а значит и замыкание цикла при этом должно протекать более эффективно. Очевидно, однако, и другое – в этом случае уже невозможно обойтись каталитическим количеством щелочи, т.к. образующийся в результате реакции карбоксилаты выводятся из реакционного цикла.

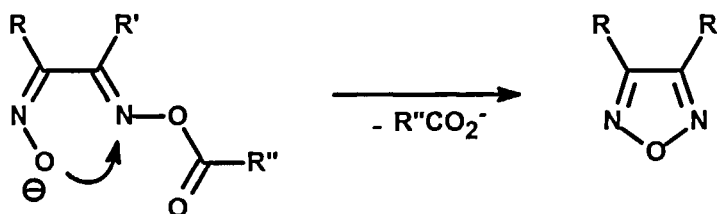


Схема 16.

Было проведено изучение возможности интенсификации исследуемого процесса с использованием промежуточного *O*-ацилирования. Экспериментальная проверка показала, что *O*-ацилирование и *O*-тозилирование (введение в реакцию Ac_2O , BzCl , TosCl на разных этапах) промежуточных гидроксимино-производных снижает выход аминифуразана **46b** до ~10%. Этот эффект, вероятно, вызван первоочередным ацилированием избытка гидроксимины, сводя тем самым на нет его положительное влияние. Более того, время необходимое на осуществление процесса возросло до 10 ч, значительно увеличился расход реагентов, возросло количество необходимых манипуляций, увеличился объем реакционной массы, возникла необходимость в более мощном перемешивании.

Введение сильных ацилирующих реагентов в реакционную смесь, являющуюся сложной многокомпонентной системой, оказалось не эффективно. Этот результат спровоцировал нас к использованию менее активных ацилирующих реагентов. В качестве таких реагентов могут быть использованы производные изоциановой кислоты,

превращающие оксимы в *O*-карбамаилные производные [55-58]. Наиболее привлекательным реагентом этой группы является мочевины. Известно, что мочевины может выступать в качестве дегидратирующего реагента, позволяющего циклизовать глиоксими в фуразаны [53,59]. Предположительный механизм действия мочевины может быть описан схемой 17.

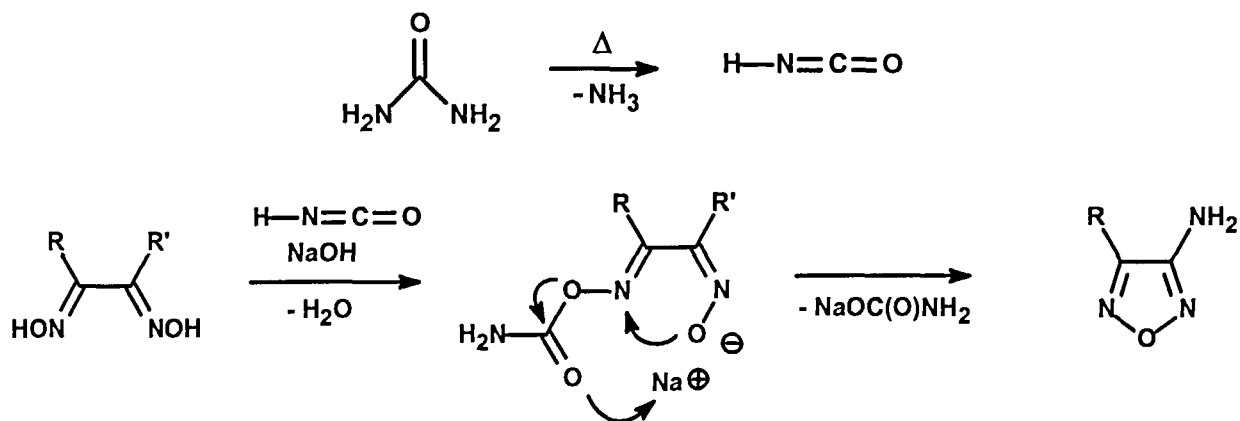


Схема 17. Механизм участия мочевины в циклизации фуразанов.

При термораспаде из мочевины продуцируется две, необходимые для превращения глиоксима в фуразан, частицы; изоциановая кислота, выступает в качестве ацилирующего реагента, и аммиак, обеспечивает образование анионного центра на оксимной группе, промотируя циклизацию. Не менее чем эквимольное количество мочевины необходимо для успешного завершения реакции.

Действительно, недавно было показано [53], что осуществление превращения изонитрозоацетона **13a** в фуразан **46b** в присутствии мочевины позволяет повысить выход амина **1a** до 63%.

Нами было исследовано соотношение реагентов (соединение **13a**/ $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ / NaOH / мочевины) и времени реакции на результат реакции. Типовой процесс состоял в медленном прибавлении раствора щелочи к водному раствору соединения **13a** и солянокислого гидроксилamina, последующего нагревания реакционной смеси, прибавления мочевины и кипячения в течение определенного времени. Некоторые данные иллюстрирующие наблюдаемые тенденции представлены в таблице 2.

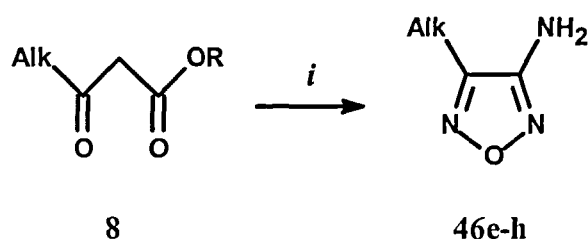
Вероятно, небольшой избыток щелочи усиливает нуклеофильность аниона оксима, за счет обменной реакции (замена катиона NH_4^+ на Na^+ , Схема 17). В результате оптимизации блока реакций $\text{13a} \rightarrow \text{1a} \rightarrow \text{26b} \rightarrow \text{27b} \rightarrow \text{47b} \rightarrow \text{46b}$ (см. схему 14) был достигнут 81% выход фуразана **46b**.

Таблица 2. Влияние условий реакции на выход аминфураза 46b.

| NN | Соотношение исходных реагентов, моли | | | | Время, ч | Выход, % |
|----|--------------------------------------|------------------------|------|-----------------------------------|----------|----------|
| | Соединение 13a | NH ₂ OH HCl | NaOH | OC(NH ₂) ₂ | | |
| 1 | 1 | 2 | 2 | 0.5 | 2 | 38 |
| 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 45 |
| 3 | 1 | 2 | 2 | 1 | 4 | 51 |
| 4 | 1 | 3 | 3 | 1 | 2 | 57 |
| 5 | 1 | 3 | 3 | 1 | 4 | 60 |
| 6 | 1 | 3.5 | 3.5 | 1 | 2 | 67 |
| 7 | 1 | 3.5 | 3.5 | 1 | 4 | 69 |
| 8 | 1 | 3.5 | 3.6 | 1 | 2 | 72 |
| 9 | 1 | 3.5 | 3.7 | 1 | 2 | 75 |
| 10 | 1 | 3.5 | 3.8 | 1 | 2 | 78 |
| 11 | 1 | 3.5 | 3.8 | 1 | 3 | 81 |
| 12 | 1 | 3.5 | 4.5 | 1 | 3 | 69 |

Таким образом, отработав отдельные блоки схемы 14, стало возможным эффективное проведение всего процесса в “one-pot” варианте. Последовательное введение необходимых реагентов и соблюдение требуемого температурного режима приводит к последовательному протеканию реакций, представленных на схеме 14, давая амин 46b с общим выходом 50-55%.

Используя аналогичную процедуру, были впервые синтезированы гомологи соединения 46b, включающие более крупные алкильные заместители. Как и в случае соединения 46b, синтез 3-алкил-4-аминофуразапов (46e-h) был осуществлен нами на базе соответствующих β-алкил-β-кетоефиров 8b-d (Схема 18) и протекал через десять (с учетом образования карбамоильных интермедиатов, см. схемы 17) последовательный стадий. Эта методология позволила получить алкилфуразаны с удовлетворительными выходами (31-57%).



| | Alk | Выход, % | Т.пл., °C |
|-----|--------------|----------|-----------|
| 46e | Et | 49 | 71.3-71.6 |
| 46f | Pr | 57 | 31.4-31.9 |
| 46g | <i>t</i> -Bu | 42 | 101-104 |
| 46h | Ad | 31 | 158-159 |

Схема 18. Реагенты и условия: *i*, а) NaOH/H₂O, 20°C; б) NaNO₂/HClO₄, ~10°C; в) NH₂OH·HCl/NaOH/H₂O/мочевина, кипение.

Таким образом, применение избытка гидроксиламина и щелочи, в присутствии эквивалентного количества мочевины являются эффективным при разработке «one-pot» процессов синтеза АФ.

В качестве альтернативы мочеvine могут быть использованы уретан, система $\text{KOCN}/\text{Alk}_4\text{NCI}$ и др. соединения способные генерировать циановую кислоту. В некоторых случаях эти «генераторы» циановой кислоты обеспечивают более высокие выходы (на ~5%) целевых фуразанов. Однако мочеvine, априори, более дешевый реагент. Тем не менее, применение альтернативных «генераторов» циановой кислоты, возможно, может стать целесообразным если они будут давать выигрыш в выходе при использовании дорогостоящих β -кетозэфиров.

Представленная выше методология эффективна и для синтеза аминифуразанов **52a-k**, включающих (гет)ароматический заместитель. Так, осуществление «one-pot» процесса (Схема 19), включающего гидролиз соответствующего эфира β -(гет)арил- β -кетокислоты **21a-k**, нитрозирование по активированному метиленовому звену и обработку образующегося интермедиата щелочным раствором гидроксиламина в присутствии мочевины привело к образованию целевых АФ.

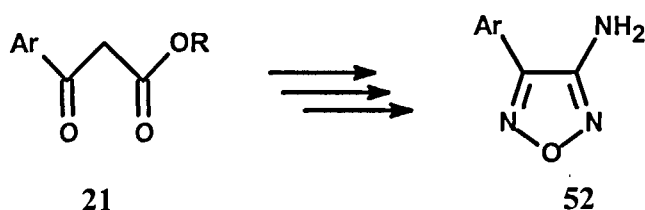


Схема 19

Цепочка превращения эфиров β -(гет)арил- β -кетокислот **21a-k** в аминифуразаны **52a-k** включает тот же набор реакций, как в случае алкильных аналогов (см. схему 14).

Как видно из таблицы, выбранная схема синтеза обеспечивает получение (гет)арильных производных **52a-k** с выходами от удовлетворительных до хороших.

| <i>Ar</i> | Выход (%) | Т.пл., °C |
|--|-----------|-----------|
| Ph | 75 | 100-101 |
| 2-FC ₆ H ₄ | 45 | 115-116 |
| 4-FC ₆ H ₄ | 67 | 134-135 |
| 2-ClC ₆ H ₄ | 58 | 54-55 |
| 4-ClC ₆ H ₄ | 70 | 138-139 |
| 4-BrC ₆ H ₄ | 48 | 146-147 |
| 2-MeC ₆ H ₄ | 46 | 88-90 |
| 3-MeC ₆ H ₄ | 75 | 78-79 |
| 4-MeC ₆ H ₄ | 72 | 143-144 |
| 3,4-(Me) ₂ C ₆ H ₃ | 51 | 112-113 |
| 2-MeOC ₆ H ₄ | 47 | 113-115 |
| 4-MeOC ₆ H ₄ | 63 | 104-105 |
| 3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂ | 48 | 177-178 |
| 4-MeSC ₆ H ₄ | 66 | 126-128 |
| 2-CF ₃ C ₆ H ₄ | 50 | 70-72 |
| 3-CF ₃ C ₆ H ₄ | 73 | 89-90 |
| Тиен-2-ил | 51 | 114-115 |
| Пирид-3-ил | 57 | 156-157 |

Отметим, что из всех полученных АФ лишь соединение с $\text{Ar} = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ ранее было не известно. При этом, однако, эти соединения получались по многостадийным схемам и их выходы, как правило, были ниже более чем в два раза.

При разработке методов синтеза фенилглиоксима **14a** (Схема 6) было показано, что не только эфир β -фенил- β -кетокислоты **21a**, но и ряд более дешевых соединений может быть превращен в этот глиоксим. Как следует из представленных выше исследований, очевидна возможность превращения тех же исходных соединений и в 3-амино-4-фенилфуразан **53a**, что иллюстрирует Схема 20.

Превращение всех указанных на схеме 20 исходных соединений в амин **52a** протекает в близких условиях, при использовании схожего набора реагентов, с хорошими выходами.

С экономической точки зрения, а также по доступности, наиболее рациональным и привлекательным для синтеза 3-амино-4-(гет)арилфуразанов является использование в качестве исходных соединений ацетофенонов и ацетилированных гетероциклов. Этот подход был успешно применен для синтеза ряда 3-амино-4-(гет)арилфуразанов **52a-k**. Полученные данные представлены в таблице 3.

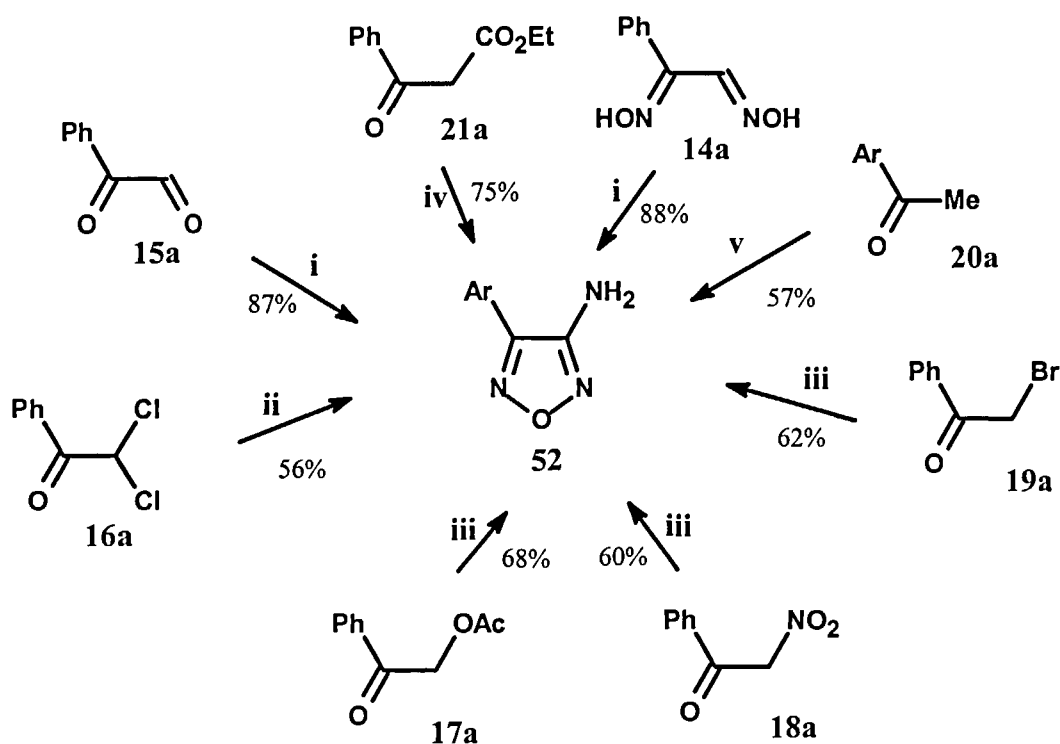


Схема 20. Реагенты и условия: *i*, $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{NaOH}$, $\text{H}_2\text{O}/\text{Pr}^i\text{OH}$, $\sim 90^\circ\text{C}$, мочеви́на, $100-105^\circ\text{C}$; *ii*, $\text{KOAc}/\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{NaOH}$, $\text{H}_2\text{O}/\text{Pr}^i\text{OH}$, $\sim 90^\circ\text{C}$, мочеви́на, $100-105^\circ\text{C}$; *iii*, $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{NaOAc}/\text{NaOH}$, $\text{H}_2\text{O}/\text{Pr}^i\text{OH}$, $\sim 90^\circ\text{C}$, мочеви́на, $100-105^\circ\text{C}$; *iv*, а) NaOH , ТЕБАХ, H_2O , $\sim 20^\circ\text{C}$; б) $\text{NaNO}_2/\text{HClO}_4$, H_2O , $5 \rightarrow 20^\circ\text{C}$; в) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{NaOH}$, $\text{H}_2\text{O}/\text{Pr}^i\text{OH}$, $\sim 90^\circ\text{C}$, мочеви́на, $100-105^\circ\text{C}$; *v*, а) $\text{Pr}^i\text{ONO}/\text{NaOPr}^i$, $0 \rightarrow 20^\circ\text{C}$; б) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, H_2O , $\sim 90^\circ\text{C}$, $\text{NaOH}/\text{мочеви́на}$, $100-105^\circ\text{C}$.

Заметим, однако, глиоксимы, имеющие арильный и гетарильный фрагменты циклизируются в фуразаны более легко, чем их алкильные аналоги. В этом случае применения избытка гидроксиламина позволяет достичь выхода в 40-60%. Применение сочетания NH_2OH /мочевина повышает выход еще на 5-15%.

Таблица 3. Выходы 3-амино-4-*Ar*-фуразанов **52a-k**, полученных из ацетофенонов и ацетилованных гетероциклов.

| <i>Ar</i> | Выход (%) | <i>Ar</i> | Выход (%) | <i>Ar</i> | Выход (%) |
|-----------------------------------|-----------|---|-----------|--|-----------|
| Ph | 57 | 2-MeC ₆ H ₄ | 39 | 3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂ | 36 |
| 2-FC ₆ H ₄ | 40 | 3-MeC ₆ H ₄ | 63 | 4-MeSC ₆ H ₄ | 45 |
| 4-FC ₆ H ₄ | 52 | 4-MeC ₆ H ₄ | 60 | 2-CF ₃ C ₆ H ₄ | 39 |
| 2-ClC ₆ H ₄ | 44 | 3,4-(Me) ₂ C ₆ H ₃ | 46 | 3-CF ₃ C ₆ H ₄ | 61 |
| 4-ClC ₆ H ₄ | 58 | 2-MeOC ₆ H ₄ | 32 | Тиен-2-ил | 38 |
| 4-BrC ₆ H ₄ | 40 | 4-MeOC ₆ H ₄ | 53 | Пирид-3-ил | 41 |

Все указанные в схема 20 исходные соединения превращаются в 3-амино-4-(гет)арилфуразаны через промежуточное образование монозамещенного (гет)арилфуразана, и последующее раскрытие фуразанового цикла с образованием другого интермедиата – соответствующего α -гидроксиминоацетонитрила (см. схемы 8 и 14).

Т.е., в качестве альтернативного сырья, которое может быть превращено в α -(гет)арил- α -гидроксиминоацетонитрилы **53**, могут служить соответствующие замещенные ацетонитрилы **54** (Схема 21). Довольно широкий ассортимент таких производных ацетонитрила доступен (либо коммерчески, либо может быть легко получен из других коммерчески доступных дешевых реактивов), что делает их крайне привлекательными объектами для нашей работы. Являясь метиленактивными соединениями они легко нитрозируются [60], а образующиеся соли α -гидроксимино-ацетонитрилов при обработке щелочным раствором гидроксиламина трансформируются в аминифуразаны **52**.

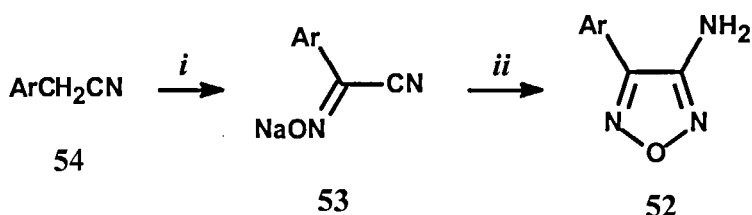


Схема 21. Реагенты и условия: *i*, $\text{AlkONO}/\text{NaOAlk}$, $0 \rightarrow 20^\circ\text{C}$; *ii*, $\text{NH}_2\text{OH} \times \text{HCl}/\text{NaOH}$, $\text{H}_2\text{O}/\text{Pr}^i\text{OH}$, $\sim 90^\circ\text{C}$, мочевины, $100-105^\circ\text{C}$.

| <i>Ar</i> | Выход (%) | Т.пл., °C |
|------------------------------------|-----------|-----------|
| Ph | 80 | 100-101 |
| 4-FC ₆ H ₄ | 61 | 134-135 |
| 4-ClC ₆ H ₄ | 73 | 138-139 |
| 4-MeC ₆ H ₄ | 79 | 143-144 |
| 4-MeOC ₆ H ₄ | 68 | 104-105 |
| Пирид-3-ил | 61 | 156-157 |
| Пирид-2-ил | 72 | 120-121 |
| Хиноксалин-2-ил | 69 | 191-192 |

Это превращение также было осуществлено как «one-pot» процесс.

Нитрозирование ацетонитрилов **54** проходит более эффективно, чем ацетофенонов и ацетилированных гетероциклов, что обеспечивает более высокий суммарный выход целевых АФ (см. таблицу).

Аналогичный подход был использован и при получении 3-аминофуразанкарбоновой кислоты **55** (Схема 22). «One-pot» процесс превращения циануксусного эфира **56** (пригодны как метиловый, так и этиловый эфиры) обеспечил высокий выход целевого соединения **55**. При этом метиленактивное звено исходного **56**, обладая более кислыми свойствами, чем у арилацетонитрилов **54**, легко нитрозируется в водной среде системой $\text{NaNO}_2/\text{H}_3\text{PO}_4$, давая соответствующий цианоксим. Последний при обработке щелочным раствором гидроксилamina, трансформируется в аминифуразанильный фрагмент, с одновременным омылением сложноэфирной группы. Применение в этом случае мочевины приводит к образованию ряда побочных продуктов, вероятно с участием карбоксильной группы, что сильно осложняет очистку целевого продукта **55**, т.е. не целесообразно. С другой стороны мы нашли, что использование смеси NaOH/KOH обеспечивает эффективное протекание реакции. Применение одной NaOH , или, наоборот, KOH , приводит к снижению выхода. Вероятно, присутствие смеси щелочей, в сочетании с фосфорной кислотой, приводит к образованию смешанных фосфатов, обеспечивающих благоприятную для реакции щелочность среды.

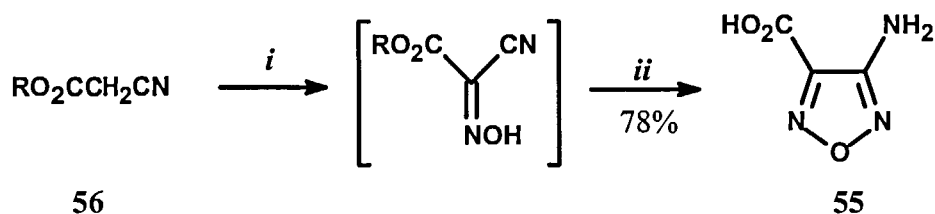


Схема 22. Реагенты и условия: *i*, $\text{NaNO}_2/\text{H}_3\text{PO}_4$, 25-30°C;

ii, а) $\text{NH}_2\text{OH} \times \text{HCl} + \text{NaOH}/\text{KOH}$, H_2O , 10 → 105°C, б) H^+ , 10-15°C.

Эквиваленты α -дикарбонильных соединений, представляющие интерес для использованы в качестве исходных соединений для синтеза аминифуразанов, могут быть и менее очевидными, чем все упомянутые выше.

Так, в качестве исходного сырья для разработки «one-pot» процедуры синтезе аминифуразануксусной кислоты **57** был использован пиррол (Схема 23). Нитрозирование пиррольного аниона, образующегося при действии на пиррол сильных оснований (BuLi , NaN , NaNH_2 , NaOAlk , KOAlk) алкилнитритами протекает в 3-положение цикла, давая соли изонитрозопиррола **58** [61], которые и являются замаскированными эквивалентами

α -дикarbонильного соединения. Проведенное исследование показало, что в качестве нитрозирующей системы, наиболее приемлема $\text{NaOPr}^i/\text{Pr}^i\text{ONO}$, т.к. позволяет легко перейти к осуществлению следующих этапов превращений (Схема 23) в режиме “one-pot” процесса. Применение низших спиртов для создания необходимых реагентов дает, в то же время, схожий результат.

Обработка соли **58** избытком щелочного раствора гидроксилamina дает желаемый продукт **57** с выходом 65-80%. Цепочка превращений, обеспечивающая формирование аминифуразанильного фрагмента аналогична описанным выше. Окислительное превращение отдельно расположенной альдоксимной группы в карбоксильную обеспечивается все тем же щелочным раствором гидроксилamina.

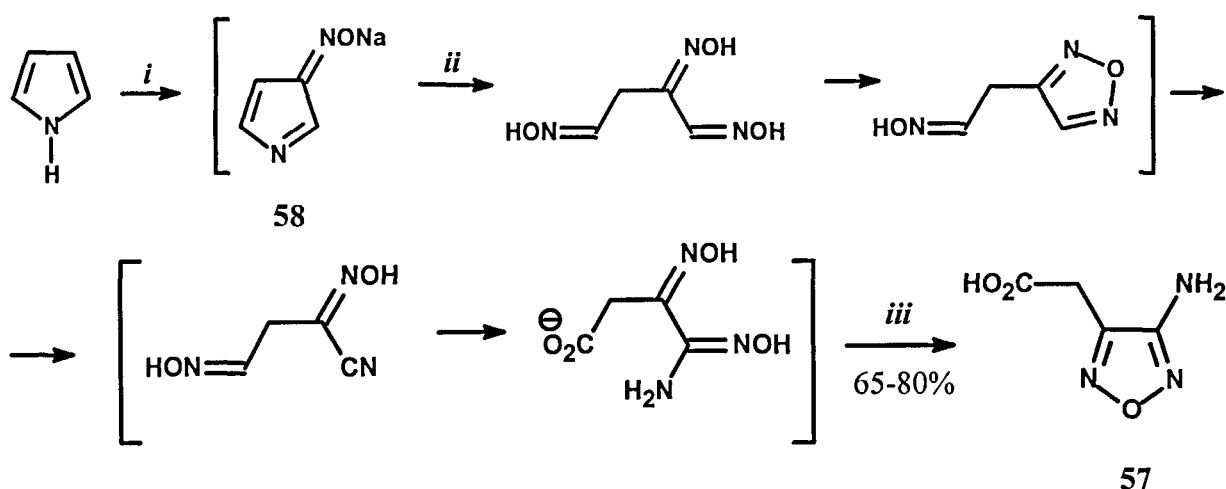


Схема 23. Реагенты и условия: *i*, $\text{AlkONO}/\text{NaOAlk}$, $0 \rightarrow 20^\circ\text{C}$;
ii, $\text{NH}_2\text{OH} \times \text{HCl}/\text{KOH}$, H_2O , $10 \rightarrow 105^\circ\text{C}$. *iii*, H^+ , $10-15^\circ\text{C}$.

Разнообразные 3-амино-4-ацилфуразаны **59** были получены исходя из доступных 3,4-диацилфуроксанов **60** (Схема 24). Обработка ацетофенонов или ацетилированных гетероциклов разбавленной HNO_3 (обычно в присутствии AcOH или других кислот) или концентрированной HNO_3 (в присутствии окислов азота), сопровождается нитрозированием/нитрованием метильной группы и приводит к соответствующим нитроловым кислотам **61**. Последние в условиях реакции элиминируют азотистую кислоту, а образующийся нитрилоксид **62** димеризуется в фуроксан **60**. Это превращение детально исследовано ранее и отражено в ряде обзоров [1-3,7,10,15,34].

Обработка фуроксана **60** водным раствором аммиака приводит к замещению ацильной группы на аминогруппу. В тех случаях, когда R является ароматическим или гетеро-ароматическим фрагментом, циклизация промежуточного аминоглиоксима **63a**- в фуразан **59a**- наблюдается уже при кратковременном нагревании.

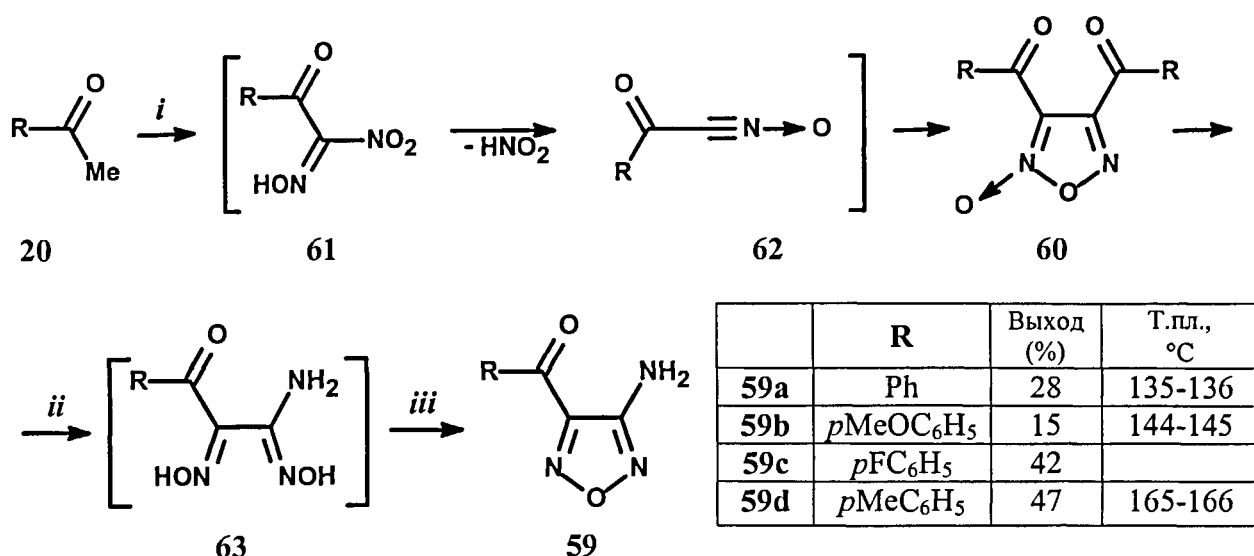


Схема 24. Реагенты и условия: *i*, HNO₃/AcOH, 55-80°C;

ii, NH₃/H₂O, 10-20°C, *iii*, 50-100°C.

И в этом случае вся цепочка превращений может быть осуществлена как “one-pot” процесс. Для этого, реакционную смесь, содержащую фуроксан **60**, нейтрализуют до pH 3-4 добавлением NaOH. Затем добавляют конц. водный раствор аммиака до сильно щелочной реакции и нагревают реакционную смесь до 50-100°C.

В силу того, что обе стадии чувствительны к природе заместителя R, выходы конечных продуктов колеблются в широком интервале (от 15% до 50%). Проведение синтеза в “one-pot” варианте, очевидно, является наиболее эффективным способом получения соединений **59**.

Таким образом, использование в качестве исходных соединений ацетофенонов и ацетилированных гетероциклов **20**, в зависимости от выбора используемых реагентов и реакций, позволяет получить аминифуразаны, где (гет)арильный заместитель присоединен к фуразановому циклу непосредственно (Схема 20), или же через карбоильную связку (Схема 24).

Несомненный интерес представляли также аналоги соединений **59**, включающие вместо арильного алкильный заместитель (R = Alk). В литературе описано лишь единственное соединение этого типа – 3-амино-4-ацетилфуразан **66**, получаемое в семь стадий с низким выходом [62]. Однако, наши попытки получения соединения **66** в условиях, аналогичным используемым для синтеза соединений **59**, оказалась не эффективны. При кипячении 3,4-диацетилфуроксана **64**, легко получаемого из ацетона

[63] (см. схему 25), с 35%-ным аммиаком образуется сложная смесь веществ, содержащая (по данным ГЖХ) не более 4% целевого соединения.

Мы нашли, что добавление в реакционную смесь, полученную из фуроксана 64 и концентрированного аммиака при комнатной температуре, системы $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{NaOH}/\text{мочевина}$, позволяет после кипячения получить оксим 3-амино-4-ацетилфуразана с 22% выходом (Схема 25). Последующее дезоксимирование дает целевой продукт с 81% выходом. Несмотря на то, что суммарный выход при этом составил ~18%, (это более чем в два раза превышает ранее достигнутый [62]) были проведены исследования по поиску альтернативных способов синтеза соединения 66.

Представленный на схеме 25 вариант синтеза, показал, что путь к ацетильному производному 66, через его оксим 65, позволяет использовать развиваемую нами тактику щелочной циклизации. С учетом этого были разработаны альтернативные варианты синтеза оксима 65.

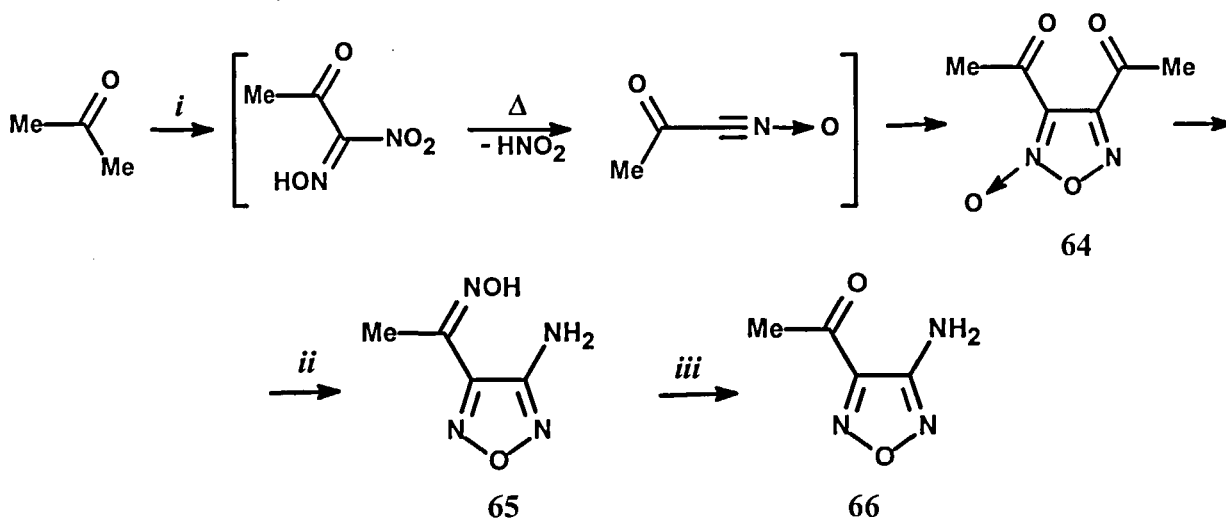


Схема 25. Реагенты и условия: i, $\text{N}_2\text{O}_4/\text{CCl}_4$, 5→80°C;

ii, $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O} + \text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{NaOH}/\text{мочевина}$, 10-20°C, iii, $\text{H}^+/\text{H}_2\text{O}$, 100°C.

В одном из них, исходным соединением служил альдегид 68, получаемый нитрозированием кротонового альдегида 67 с выходом 65% (Схема 26). Обработка альдегида 68 системой $\text{NH}_2\text{OH}/\text{мочевина}$ приводит к образованию оксима 65 с выходом 35%. В основе метода лежит способность α -(гидроксиминиметил)азолов к перегруппировкам, типа перегруппировки Болтона-Катрицкого. Вероятная цепочка превращений, от соединения 69 до продукта 65, представлена на схеме 26.

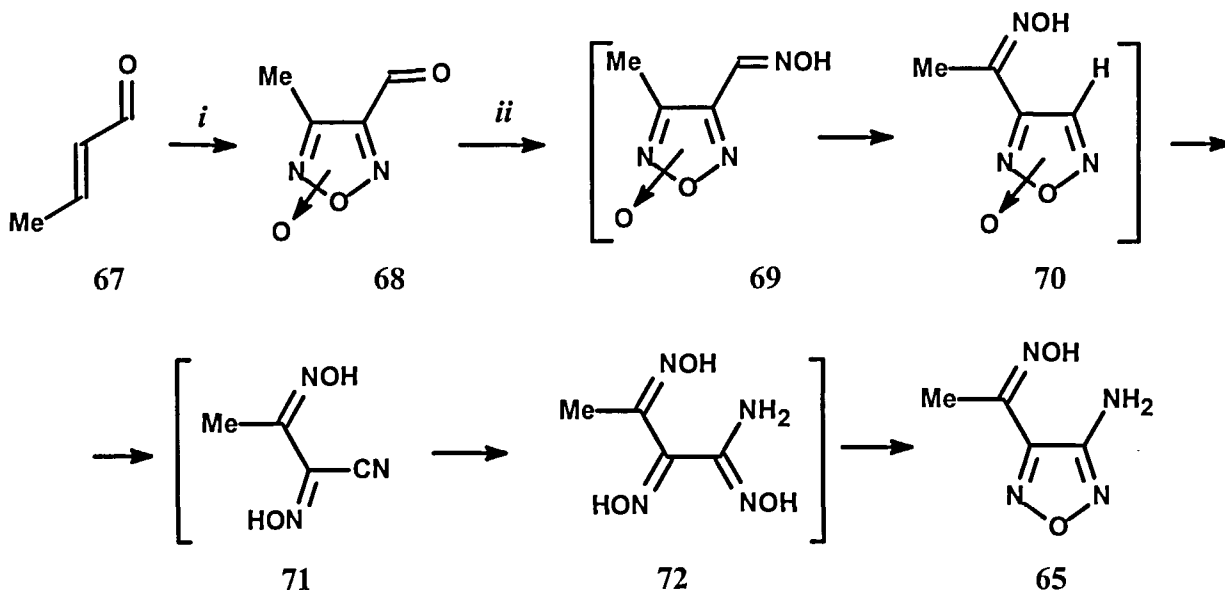


Схема 26. Реагенты и условия: *i*, $\text{NaNO}_2/\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$, 15-20°C;

ii, $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{NaOH}/\text{мочевина}$, ~100°C.

В этом процессе окислительно-восстановительные свойства гидроксилamina обеспечивают переход от фуроксанового производного к фуразановому.

Другим базовым исходным является димер ацетонитрила (аминокротонитрил) 73, гидролиз которого дает цианацетон 74 [64]. Последний нитрозировался аналогично другим активированным ацетонитрилам, и далее обрабатывался системой $\text{NH}_2\text{OH}/\text{мочевина}$, что давало оксим 3-амино-4-ацетилфуразана 65 с 47% выходом (Схема 27).

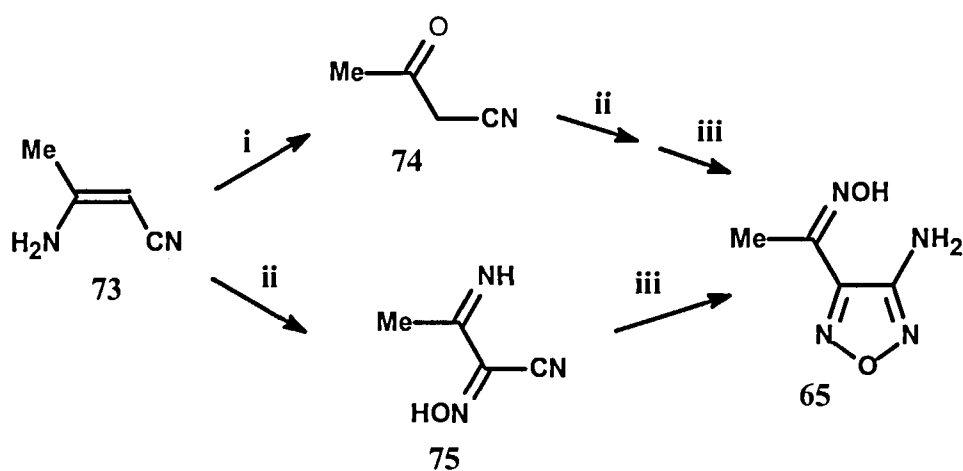


Схема 27. Реагенты и условия: *i*, $\text{H}^+/\text{H}_2\text{O}$; *ii*, $\text{AlkONO}/\text{NaOPr}^1$, 10-15°C;

iii, $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{NaOH}/\text{мочевина}$, ~100°C.

Еще более привлекателен способ нитрозирования самого аминокротонитрил **73**, т.е. отказ от дополнительной стадии получения и выделения цианацетона **74**. Однако такая схема, предполагающая промежуточное образование соединения **75**, пока не оптимизирована (выход составляет 15-19%).

Для проведения запланированных исследований особый интерес представляли диамины, такие как 3,4-диаминофуразан (**76**) и 4,4'-диаминобифуразан (**77**). Разработке рациональных методов соединения **76** уделялось много внимания, как в России, так и зарубежом [5,15]. Опираясь на литературные данные, описанная выше методология была адаптирована для «one-pot» превращения широкого круга соединений (см. схему 28) в диамин **76**. В результате проведенного исследования было показано, что представленные на схеме исходные соединения в близких условиях превращаются в целевое соединение, что позволяет использовать схожие реагенты, а также одно и то же оборудование для синтеза. Необходимо отметить, что в опубликованных ранее работах, рассматривалась возможность использования лишь глиоксаля, дициана и рубеноводородной кислоты в постадийном синтезе соединения **76**.

В реализации процессов превращения указанных на схеме исходных соединений в диамин **76** была использована способность гидроксиламина выступать, при определенных условиях, либо как восстановителя, либо как окислителя.

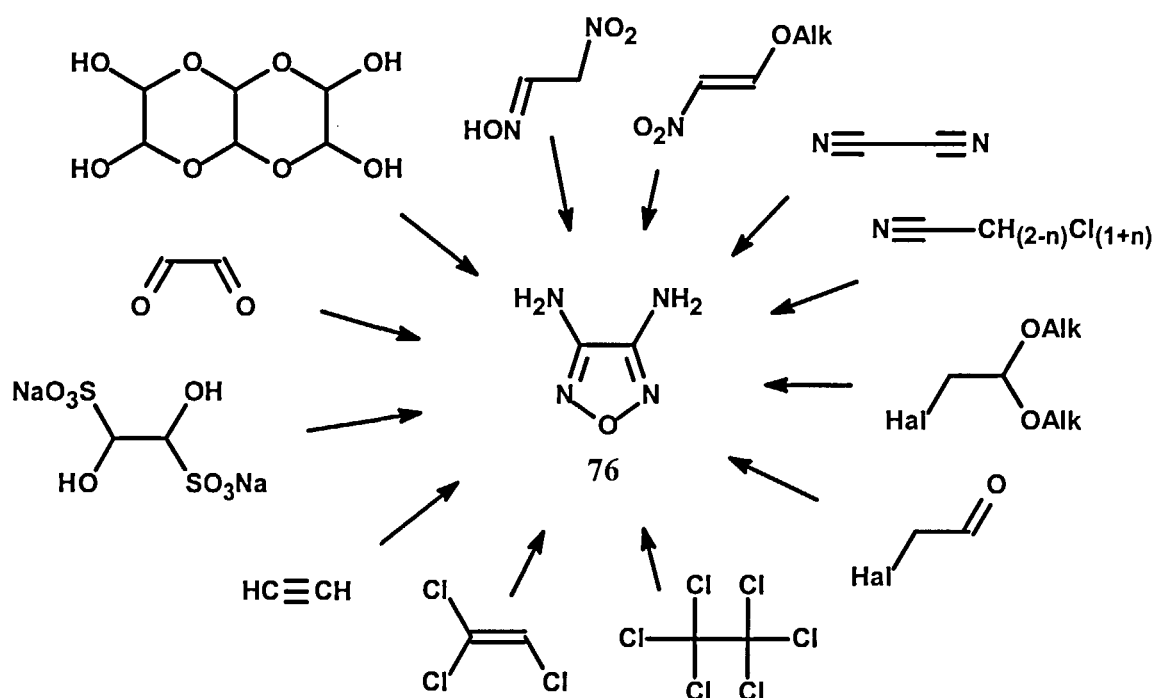


Схема 28. Реагенты и условия: *i*, NH₂OH/основание/OC(NH₂)₂/H₂O/добавки, ~100°C.

Несмотря на то, что далеко не все реакции, представленные на схеме 28, оптимизировались, показанная возможность их осуществления представляет несомненный интерес. Оптимизированные же подходы позволяют получать соединение **76** с выходом до 50%.

В то время как к началу наших работ исследованию подходов к синтезу диамина **76** посвящен ряд статей, была опубликована лишь одна статья, касающаяся синтеза 4,4'-диаминобифуразана **77**. Пятистадийный синтез, представленный на схеме 29, позволил достичь авторам суммарный выход соединения **77** лишь ~3% [65]. Отметим, что последняя стадия протекает лишь в автоклаве. Мы провели исследования с целью оптимизации трех последних стадий этой схемы. Опираясь на выше представленные разработки, эти три стадии были осуществлены как «one-pot» процесс. Это позволило повысить выход вдвое (суммарный выход на все 5 стадий ~6%). Реакция проходит в водной среде при избытке щелочного раствора гидроксиламина. Однако для попарной циклизации четырех оксимных групп, ведущей к формированию двух фуразановых циклов, необходима температура 150-170°C, что достигается лишь в автоклаве. Предварительное *O*-ацилирование всех оксимных групп, а также проведение циклизации в присутствии мочевины, дает небольшой дополнительный выигрыш в выходе (суммарный выход 7-10%). Однако и в этом случае циклизация проходит лишь в автоклаве.

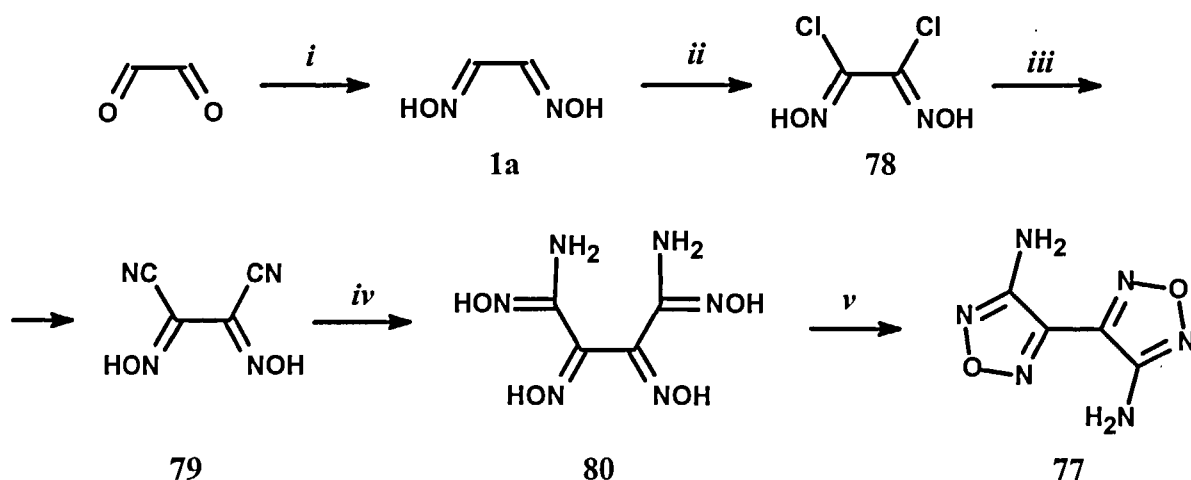


Схема 29. Реагенты и условия: *i*, $\text{NH}_2\text{OH}\times\text{HCl}/\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$, 35-45°C; *ii*, Cl_2 или NCS, MeCN или эфир/ H_2O ; *iii*, KCN или NaCN, $\text{H}_2\text{O}/\text{AlkOH}$, 0→25°C; *iv*, $\text{NH}_2\text{OH}\times\text{HCl}/\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$, 70-90°C; *v*, $\text{NH}_2\text{OH}\times\text{HCl}/\text{NaOH}/\text{мочевина}/\text{H}_2\text{O}$, ~160°C.

Проведенное исследование влияния на выход продукта **77** изменений условий реакции (замена NaOH на LiOH, KOH, CsOH, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 ; введение в

реакционную смесь катализаторов межфазного переноса — краун-эфиров или четвертичных аммонийных солей; использование соразтворителей и.др.) не дали положительного результата. Вероятно, добиться изомеризации сразу нескольких оксимных групп, тем самым обеспечив их благоприятную для циклизации ориентацию, возможно лишь при повышенной температуре.

Опираясь на опыт предыдущих исследований был разработан альтернативный подход к синтезу бифуразана **77**. В качестве исходного соединения был использован 3,4-бис(гидроксииминометил)фуроксан **81**, легко получаемый из нитрометана с выходом 78% (на две стадии) [66].

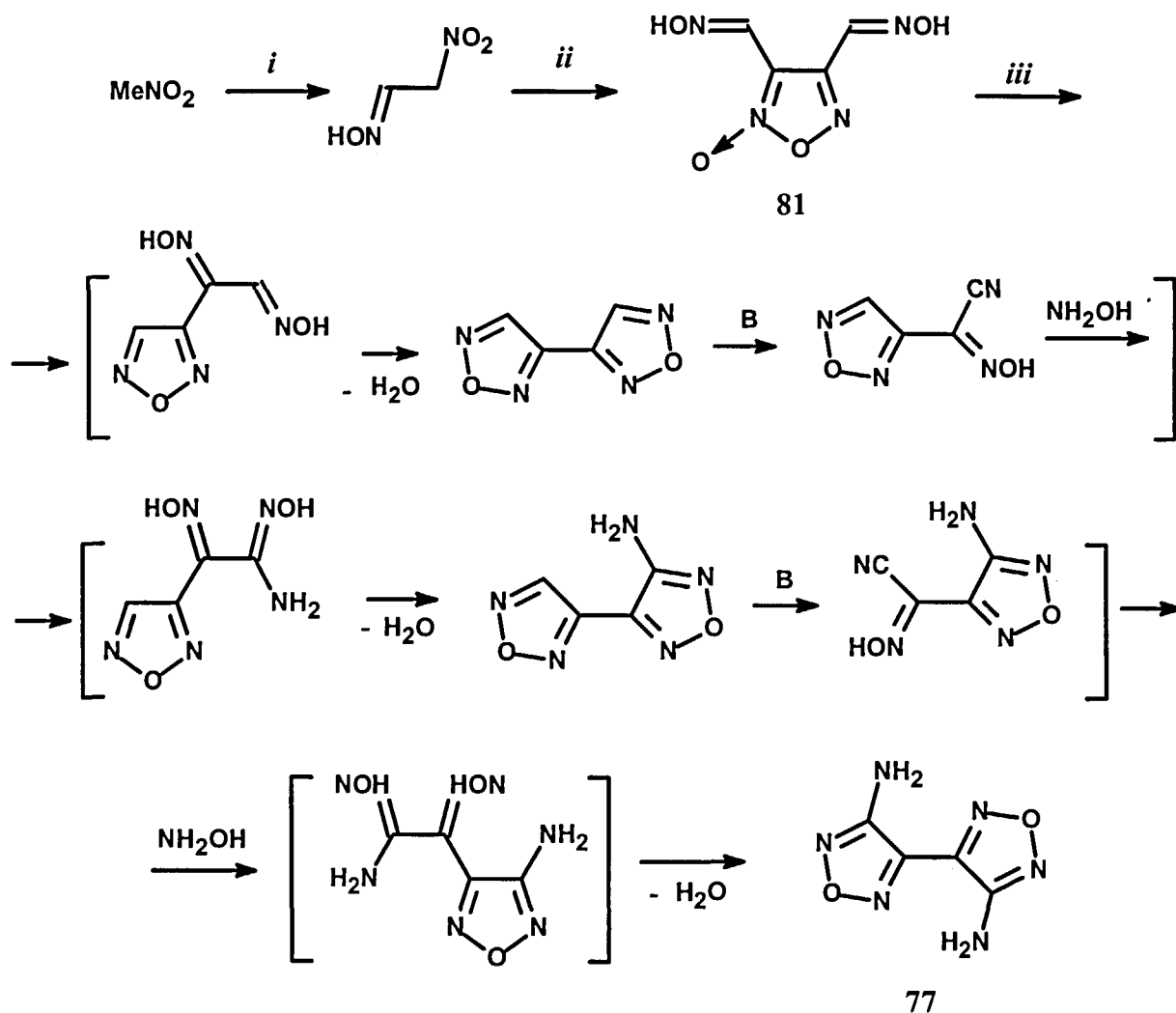


Схема 30. Реагенты и условия: *i*, $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$, $35\text{--}45^\circ\text{C}$; *ii*, $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$; *iii*, $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$, $100\text{--}105^\circ\text{C}$.

Мы показали, что обработка диоксима **81** в водной среде гидрохлоридом гидроксиламина и медленное добавление щелочи, обеспечивающее плавное увеличение

pH среды до сильно щелочной, при кипячении с обратным холодильником (т.е. без автоклава!) дает диаминобифуразан **77** с выходом 18% (Схема 30). Суммарный выход из нитрометана составляет ~14%. Вероятная последовательность промежуточно протекающих реакций представлена на схеме. Как и в ряде описанных выше подходов, в основе этого синтеза лежит способность α -(гидроксиминометил)азолов к перегруппировкам [4,8], а также используются окислительно-восстановительные свойства гидроксиламина. Вероятно, что именно присутствие в интермедиатах двух, а не сразу четырех, как ранее, оксимных групп, обеспечивает протекание синтеза при более низкой температуре.

Интересным исходным соединением для синтеза 4,4'-диаминобифуразана является диаминомалеонитрил **82** (коммерчески доступен). Проведенное исследование показало, что обработка этого соединения избытком гидроксиламина в водной щелочи и нагревание реакционной смеси *в автоклаве* при 150-160°C дает целевой диамин **77** с выходом 30% (Схема 31). Если же реакцию проводить без автоклава, при кипячении с обратным холодильником, то продуктом реакции является тетраоксим **80** (65-75%).

Несмотря на то, что для завершения этой реакции необходимо использовать автоклав, это наиболее короткий и эффективный путь синтеза соединения **77**.

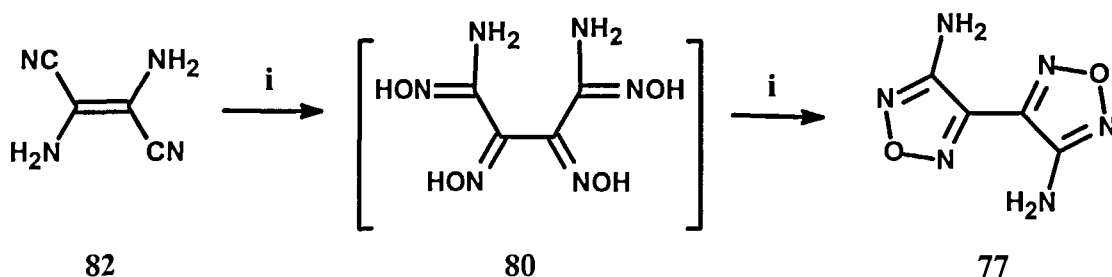


Схема 31. Реагенты и условия: *i*, NH₂OH·HCl/NaOH/H₂O, ~155°C.

В то время, как представленные выше методы позволяют получать амины, содержащие аминную функцию непосредственно у фуразанового цикла, несомненный интерес представляли соединения, где этот реакционный центр был бы удален от гетероцикла. Одним из таких соединений, получаемых формированием фуразанового цикла, был 3-метил-4-(пиперазин-1-ил)фуразан **83**. Разработанный для его синтеза путь иллюстрирует схема 32.

Исходным соединением в этой цепочки является ацетон. Как уже указывалось (см. схему 25), ацетон легко превращается в ацетилнитроловую кислоту. В последней при

обработке соляной кислотой нитрогруппа замещается на хлор, что приводит к образованию хлорглиоксима **84**, оксимирование которого дает хлорглиоксим **85**.

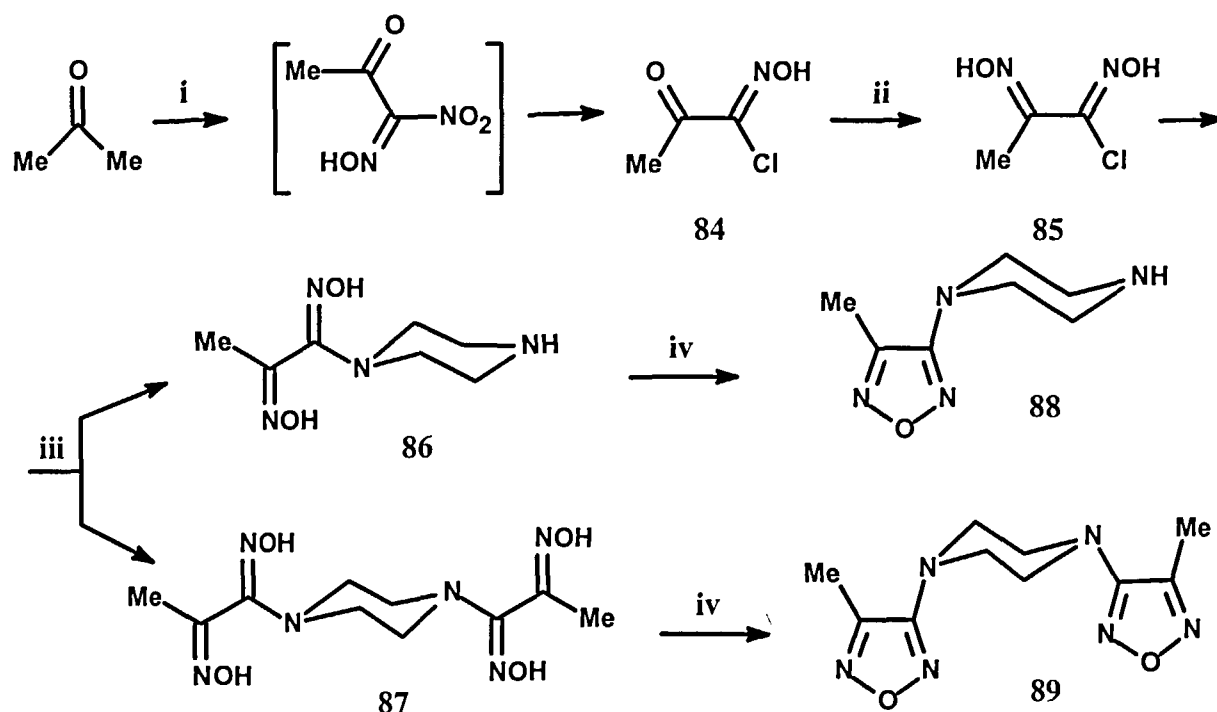


Схема 31. Реагенты и условия: *i*, а) $\text{N}_2\text{O}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, $5 \rightarrow 20^\circ\text{C}$, б) $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$; *ii*, $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$; *iii*, пиперазин/ $\text{H}_2\text{O}/\text{AcOH}$, $0 \rightarrow 20^\circ\text{C}$, *iv*, $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{NaOH}$, 100°C .

Наиболее сложным в этом процессе является получение моно-замещенного пиперазина **86**; в качестве побочного продукта всегда образуется дизамещенный пиперазин **87**. В результате всестороннего исследования было найдено, что наиболее селективно моноприсоединение хлорглиоксима **85** к пиперазину может быть осуществлено в присутствии уксусной кислоты. Выход соединения **86**, после оптимизации, составил около 70%. Отработана процедура разделения глиоксимов **86** и **87** и их циклизация в фуразаны **88** и **89**, соответственно. В то время, как при получении фуразана **89** (выход до 85%), для циклизации, могут быть применены смеси с мочевиной, в случае глиоксима **86** они дают сложную смесь продуктов. Присутствие в соединении **86** сильно основной и нуклеофильной аминной функции, очевидно, приводит к ее участию в побочных процессах с мочевиной и продуктами ее разложения. Исследование циклизации глиоксима **86** под действием щелочей (LiOH , NaOH , KOH и их смеси), а также щелочного раствора гидроксилamina, показало эффективность последнего, обеспечив 50-60% выход фуразана **88**.

Опираясь на опыт, накопленный при разработке методов синтеза упомянутых выше соединений, был внесен ряд изменений в способы получения и некоторых других производных фуразана, что упростило методологию синтеза и повысило их выход.

* * *

Таким образом, в результате проведенных исследований стал доступен довольно широкий круг относительно простых производных фуразана. При этом детализирован и стал очевиден ряд важных моментов. *Во-первых*, показано, что синтез одного и того же соединения может быть осуществлен исходя из гаммы разнообразных взаимозаменяемых предшественников - эквивалентов 1,2-дикарбонильных соединений, в которых одна или обе кето-группы заменены функциями, способными в определенных условиях превращаться в кето- или гидроксимино-группы. Определяющим, в каждом конкретном случае, является доступность исходного материала, обеспечивающего выход к целевой структуре с необходимым сочетанием заместителей R и R'. *Во-вторых*, превращение всего набора исходных соединений в целевые продукты может быть описано узким набором типовых реакций, протекающих в близких условиях, при использовании схожего набора реагентов. Это явилось основой создания общих реакций, позволяющих получать ряды соединений. *В-третьих*, используемый набор реакций (их условия протекания) таков, что позволяет объединять различные этапы на цепочке превращения исходных соединений в продукты, т.е. обеспечивает возможность для создания "one-pot" процессов. *В-четвертых*, в зависимости от выбора используемых реагентов и реакций, одни и те же исходные соединения могут быть превращены в разные производные фуразана.

Это делает синтетическую методологию весьма гибкой.

III. МОДИФИКАЦИЯ ПРОСТЕЙШИХ ФУРАЗАНОВ.

Общие положения.





Из представленного в предыдущей главе материала видно, что применяемые для построения фуразанового цикла методы базируются обычно на сравнительно жестких условиях и пригодны, как правило, для синтеза лишь соединений, не включающих лабильных в щелочной среде функциональных групп. В то же время, очевидно, что лишь располагая «строительными блоками», включающими широкий набор разнообразных функциональных групп, а также их всевозможные сочетания, можно будет решить необходимые синтетические задачи.

Целью следующего этапа работы стало изучение реакционную способность ставших доступными производных фуразана, поиск путей их превращения в полифункциональные соединения.

Для начала необходимо составить четкое представление о том, что собой представляет фуразановый цикл, как фрагмент молекулы.

Фуразан можно рассматривать как гетероаналог цикlopentadiена. Замена CH_2 -звена последнего на атом кислорода, способный потенциально поставлять в сопряженную систему два электрона, дает бл-электронную ароматическую систему фурана (см. Таблицу 4). Дальнейшее преобразование структуры последнего путем замены соседних с атомом кислорода $=\text{CH}$ -звеньев в контуре цикла изоэлектронным атомом азота ($=\text{N}-$), приводит через изоксазол к фуразану.

Таблица 4. Физические свойства фуразана в сравнение с цикlopentadiеном, фураном и изоксазолом.

| |  |  |  |  |
|--------------------------------|---|---|---|---|
| Т.кип., °C | 41 | 31 | 69 | 98 [42] |
| ρ , г•см ⁻³ | 0.8021 | 0.936 | 1.076 | 1.168 [42] |
| n_D^{20} | 1.4440 | 1.4207 | 1.4265 | 1.4077 [42] |
| Индекс ароматичности, I [67] | 45 | 43 | 47 | 43 |
| Дипольный момент, D | 0.42 | 0.66 | 2.75 | 3.38 [42] |

При этом возрастает π -акцепторность получающейся гетероароматической системы, что ведет к значительному изменению в распределении электронных плотностей в ней. Переход от цикlopentadiена (электронодонор) к фуразану (электроноакцептор) сопровождается не только изменением физических (таблица 4), но и химических свойств. Причем последние меняются практически на диаметрально противоположные. Можно сказать, что фуразан в некотором смысле является антиподом цикlopentadiена.

В то же время, передача электронных эффектов заместителей во всех этих циклах осуществляется исключительно через (гетеро)диеновую систему связей. Первый же атом циклов (в виде CH_2 звена для цикlopentadiена, или же атома кислорода для трех других циклов) представляет собой как бы изолятор для такой передачи. Следствием этого является схожая степень ароматичности этих циклов (таблица 4). Необходимо отметить, что в результате степень фиксации порядка связей в гетеродиеновом квартете фуразана крайне велика. Следствием этого является тот факт, что производные этого гетероцикла не склонны к аннулярно-групповой таутомерии. Т.е. равновесие, представленное на схеме 33, обычно наблюдаемое в той или иной степени для большинства азолов и азинов [108], в фуразановом ряду полностью сдвинуто влево.

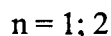
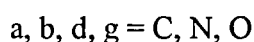
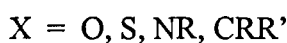
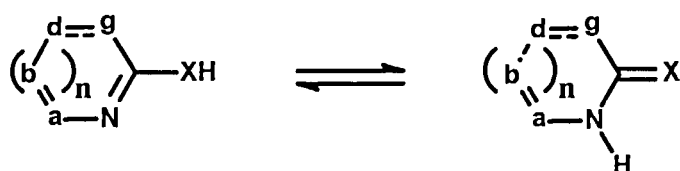


Схема 33. Аннулярно-групповая таутомерия.

Наличие цепочки из трех гетероатомов в молекуле фуразана обуславливает значительный электроноакцепторный характер этого гетероцикла [68-70]. Величины индукционных констант σ^* Тафта 4-R-фуразанильных групп (как заместителей) попадают в интервал 2.55 - 2.88 (соответственно при $\text{R}=\text{NH}_2$ и $\text{R}=\text{NO}_2$) [71]. Для сравнения, для 3-фурильной группы величина σ^* составляет 0.62. Общеизвестный электроноакцепторный пикрильный фрагмент - $2,4,6-(\text{NO}_2)_3\text{C}_6\text{H}_2$ имеет величину σ^* лишь 1.62. Наиболее близкими по этому показателю к фуразану являются следующие заместители: $\text{CH}=\text{C}(\text{CN})_2$ $\sigma^* = 2.56$; CF_3 $\sigma^* = 2.6$; $\text{CBr}(\text{NO}_2)_2$ $\sigma^* = 2.8$; 5-тетразолильная группа $\sigma^* = 2.82$; нитрильная группа $\sigma^* = 3.25$ [72].

Значительный электроноакцепторный характер фуразанового цикла в сочетании с высокой степенью фиксации порядка связей, определяют реакционную способность всех его производных. Как показал анализ литературы, результатом такого сочетания является существенное ограничение ассортимента пригодных для модификации производных фуразана реакций и реагентов. Современное состояние химии производных фуразана представлено нами в обзоре [15].

С учетом именно этих особенностей производных фуразана и планировались способы модификации тех или иных производных фуразана. При этих исследованиях мы опирались не только на свой опыт, но и активно сотрудничали с другими лабораториями ИОХ РАН (лаб. №5 – О. М. Нефедов, лаб. №11 – Э. П. Серебряков, лаб. №37 – В. А. Дорохов, лаб. №42 – В. А. Тартаковский).

III.1. Реакции монозамещенных фуразанов [17,21,73,74]

Сведения о реакционной способности монозамещенных фуразанов **26** крайне скудны. Известно, что они могут быть кватернизированы по азоту цикла. Единственной общей реакцией монозамещенных фуразанов **26** является реакция раскрытия цикла, ведущая к образованию соответствующего α -гидроксиминоацетонитрила **27**. Эта реакция протекает в присутствии любых, даже очень слабых нуклеофилов; для ее осуществления достаточно даже нуклеофильности уксусного ангидрида [15,42].

С другой стороны, электроно-акцепторный характер фуразанового цикла препятствует протеканию реакций электрофильного замещения в цикл; попытки нитрования и галоидирования фуразана **26a** были безуспешны.

То есть, традиционные приемы нуклеофильной и электрофильной модификации гетероциклов в этом случае не пригодны.

Основываясь на способности монозамещенных фуразанов к раскрытию цикла, была отработана одностадийная методика их превращения в аминифуразаны **46** и **52** (Схема 34). Как уже упоминалось выше, это превращение является частью цепочки превращения ряда функционализированных ациклических предшественников в аминифуразаны в «one-pot» процессах. Реакция осуществляется при обработке фуразана **26** щелочным раствором гидроксиламина.

Данная реакция имеет несомненный научный интерес, подтверждая приведенные ранее схемы «one-pot» синтезов аминифуразанов. С практической точки зрения, однако, она неперспективна.

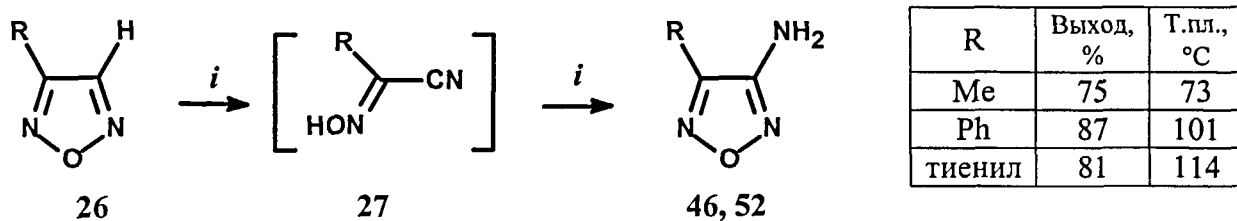
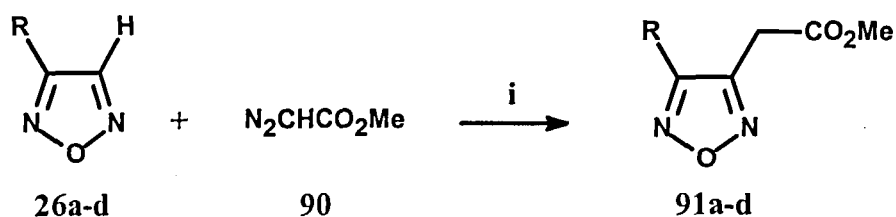


Схема 34. Реагенты и условия: *i*, $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$.

Нам впервые удалось вовлечь в реакцию монозамещенные фуразаны с сохранением фуразанового цикла (Схема 35). Термокаталитическое взаимодействие соединений **26a-d** с метилдiazоацетатом **90** в присутствии стеарата меди в качестве катализатора привело к образованию соответствующих метиловых эфиров фуразануксусных кислот **91a-d** – продуктов формального внедрения метоксикарбонилкарбена в связь С-Н фуразанового цикла. Выходы продуктов **91a-d**, к сожалению, не превышают 15%.



R = H (a), Ph (c), тиенил-2 (d)

Схема 35. Реагенты и условия: *i*, $\text{Cu}(\text{OCOC}_{17}\text{H}_{35})_2$, 60°C , ~1ч

При реакции соединения **26d**, в качестве побочного образуется продукт формального внедрения карбена в связь α-С-Н тиофенового ядра – 3-(5-метоксикарбонилметилтиен-2-ил)-фуразан.

В попытках интенсификации реакции, были опробованы и другие традиционные методы вовлечения в реакции diaзоэфира **90**. Однако, при использовании в качестве катализатора реакции $\text{Rh}(\text{OAc})_2$ разложение diaзоэфира **90** не наблюдается, по-видимому, из-за образования каталитически не активного комплекса $\text{Rh}(\text{OAc})_2$ с исходным фуразаном. Об образовании комплекса свидетельствует изменение цвета бензольного раствора $\text{Rh}(\text{OAc})_2$ с изумрудно-зеленого на багрово-красный при прибавлении к нему соединений **26**. Проведение реакции **26a** с diaзоэфиром **90** в условиях термического разложения последнего не приводит к образованию **91a**.

III.2. Реакции метилфурананов [23,74-78]

Первые попытки модификации метильной группы, связанной с фуранановым циклом, были предприняты около 120 лет назад. Впоследствии были достигнуты лишь скромные успехи в этом направлении. Так, было показано, что эта метильная группа может быть окислена до карбоксильной лишь при действии кристаллического KMnO_4 на горячий раствор 3,4-диметилфуранана **28a** в конц. H_2SO_4 . При газофазном хлорировании за 70 часов при высокой температуре получается смесь хлорметил- и дихлорметилпроизводных при 15% конверсии соединения **28a**. Получить хлорпроизводные удалось также при использовании SO_2Cl_2 и хлорсукцинимиды в присутствии инициаторов радикальных реакций. Метильная группа соединения **28a** не реагирует с карбонильными и нитрозосоединениями [1-3,7,10,15].

В тех случаях, когда и удавалось вовлечь в реакции метильную группу связанную с фуранановым циклом, выходы продуктов были, как правило, посредственные, а условия требовались весьма жесткие. Низкая активность метильной группы, в указанных выше реакциях, создала впечатление бесперспективности этой группы соединений для дальнейших синтезов. За более чем вековую историю их изучения появилось менее десяти публикаций описывающих робкое движение в познании реакционной способности метилфурананов [15].

Однако, доступность метилфурананов делает их крайне привлекательными объектами для последующей модификации. При этом возникал всего один, но очень существенный вопрос – как это сделать?!

Мы полагали, что ключом к преодолению обычной резистентности метильной группы может послужить пересмотр условий проведения реакций. Очевидно, что электронно-акцепторный характер фурананового цикла должен способствовать тому, что кислотность протонов, находящихся в заместителе подле этого гетероцикла, должна повышаться. А это давало основание надеяться на то, что присутствие в реакционной среде реагентов способствующих депротонированию, будет активизировать протекание некоторых реакций. Именно этот подход позволил совершить прорыв в химии метилфурананов и получить широкий круг полифункциональных производных фуранана на основе метилфурананов.

III.2.1. Окисление

Как уже упоминалось ранее, 3,4-диметилфуразан **28a** является наиболее доступным и дешевым производным этой серии. Проведено систематическое изучение окисления этого соединения, выбранного в качестве модельного. Мы нашли, что окисление эффективно протекает при его обработке KMnO_4 в щелочной среде, а не кислой, как это делалось ранее. В этих условиях реакция протекает даже при комнатной температуре. Однако наиболее эффективно проведение окисления при 60-90°C. Исследовано влияние типа основания (NH_4OH , LiOH , NaOH , KOH , CsOH и их смеси), pH среды, растворителей (H_2O , H_2O + глим, диглим, DMCO , сульфолан, бензол и их смеси), температуры (0-100°C), катализаторов межфазного переноса (краун-эфиры или четвертичные аммонийные соли) и солевого эффекта (введение солей типа LiClO_4 , LiBr , NaClO_4 и др.) на процесс окисления. Реакция, однако, протекает не селективно, давая как моно- **92**, так и дикислоту **93** (Схема 36). Однако в случае необходимости получения дикислоты **93**, процесс можно полностью сместить в сторону образования этого соединения.

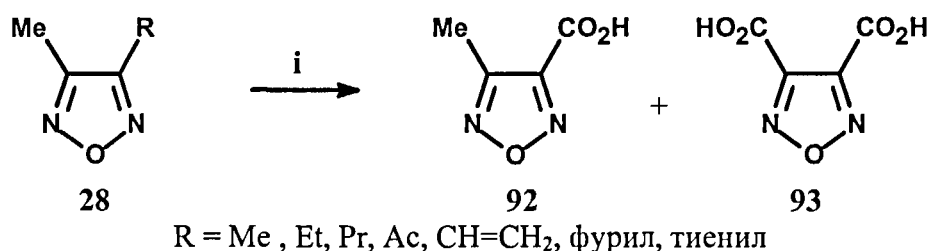


Схема 36. Реагенты и условия: *i*, KMnO_4 + основание, H_2O /соразтворитель, до 100°C.

В отличие от образующихся продуктов окисления, исходный диметилфуразан **28a** в воде не растворим. Поэтому, при использовании в качестве среды лишь одной воды, происходит доокисление находящейся в тесном контакте с окислителем моно-кислоты **92** (в реакционной массе существует в виде соли), и преимущественному образованию дикислоты **93**. При применении KMnO_4 , в количестве теоретически необходимом для окисления соединения **28a** в кислоту **92**, получается смесь исходного соединения **28a** (15-55%), целевого продукта **92** (не более 15%) и дикислоты **93** (15-30%). Увеличить выхода моно-кислоты до 50-55% удалось используя в качестве соразтворителя глим, в сочетании с четвертичной аммонийной солью (предпочтительно, тетрабутиламмоний бромистый). Однако и при этом образуется дикислота **93** (10-18%), которая, впрочем, легко отделяется от монокислоты при перекристаллизации. Заметим, однако, что этот метод, как и метод кислотного окисления, плохо поддается масштабированию. При увеличении загрузки

соединения **28a** с 5 до 10 г, выход кислоты **92** падает на 10-20%, а выход дикислоты **93** растет; доля неизрасходованного исходного соединения **28a** также увеличивается.

Необходимо отметить, что метильная группа является наиболее резистентной к окислению. Так, окисление других метилфуразанов (Схема 36), содержащих в качестве второго заместителя более длинные алкильные радикалы или функционализированные углеродные фрагменты, проходит именно по второму заместителю, не затрагивая метильной группы, давая все ту же кислоту **92**. Моно-кислота **92**, как и при окислении соединения **28a**, частично окисляется далее до дикислоты **93**.

3-Арил-4-метилфуразаны ($R = \text{Ph}, p\text{-F-C}_6\text{H}_4, p\text{-ClC}_6\text{H}_4, m\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$), не содержащие в фенильном кольце лабильных заместителей, не изменяются в этих условиях. Если же в фенильном кольце присутствуют NH_2 или OR группы, оно подвергается деструктивному окислению, давая все ту же смесь кислот **92** и **93**.

Отметим, что, в отличие от ранее использовавшегося кислотного окисления, щелочное проходит в значительно более мягких условиях, с более высоким выходом. Однако, как и в предыдущем способе, протекает не селективно, давая смесь моно- и дикислот. Наиболее эффективен разработанный метод для синтеза дикислоты **93**, а также малых количеств монокислоты **92**. Большие же количества кислоты **92** целесообразно получать омылением ее эфиров **34** (см. Схему 12).

III.2.2. Металлирование

В целенаправленном синтезе веществ, включающих фрагменты гетероциклов, широко используют Li-органические синтоны [79,80]. Литиирование простейших производных гетероциклов и последующее взаимодействие образующихся Li-интермедиатов с электрофилами позволяет в один прием значительно усложнять структуру молекулы. Эта методология, однако, практически не используется для конструирования сложных производных азолов, включающих много гетероатомов. Однако именно эти производные являются наиболее привлекательными в качестве потенциальных биологически активных соединений.

Электроноакцепторные свойства фуразанового цикла создают благоприятные предпосылки для металлирования его производных. Однако к началу наших работ был описан лишь один пример использования этого свойства: обработка металлированного производного диметилфуразана **28a** углекислым газом для получения 3-метилфуразан-4-уксусной кислоты [81].

Мы провели систематическое исследование литиирования 3-метил-4-*R*-фуразанов. Было показано, что депротонирование метильной группы и образование литиевого производного успешно наблюдается в том случае, когда заместитель *R* устойчив к действию BuLi. Например, при *R* = H, наблюдается раскрытие фуразанового цикла (см. Схему 34), а при *R* = NO₂, последняя принимает активное участие в реакции, что приводит к сложной смеси продуктов.

Крайне привлекательным объектом в этой работе являлось такое доступное соединение, как 3,4-диметилфуразан **28a**. Исследование показало, что при действии одного эквивалента *n*-бутиллития на соединение **28a** образуется монолитиевое производное **94a**, а при действии двух эквивалентов – дилитиевое производное **94b**.

Монолитированное производное **94a** легко реагируют с разнообразными алкилгалогенидами, нитрилами, альдегидами и другими карбонильными соединениями давая целую гамму полифункциональных производных (Схема 37). Выход продуктов обычно составляет 60-90%.

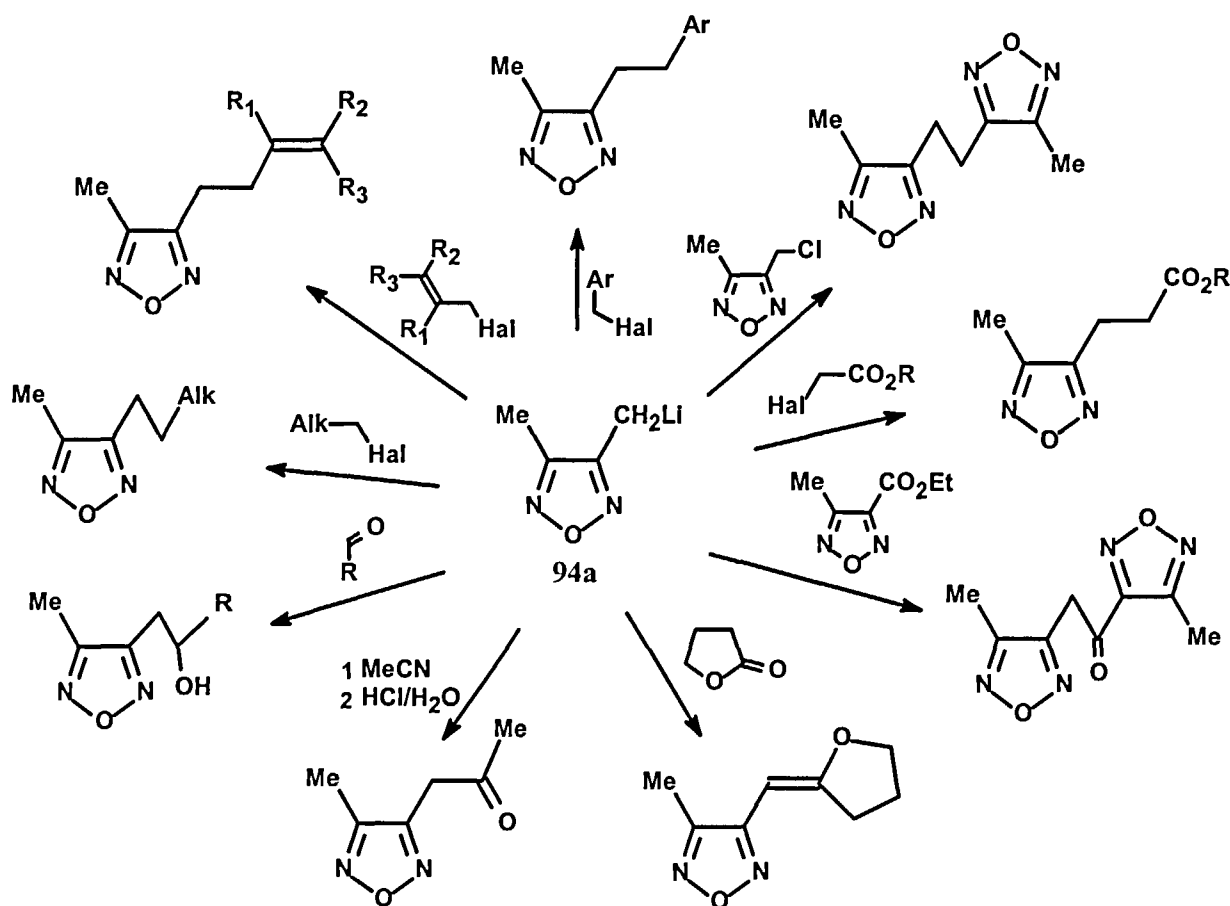


Схема 37. Синтезы на основе монолитиевого производного **94a**.

В отличие от монолитиевого производного **94a**, дилитиевое производное **94b** лишь в редких случаях дает желаемый продукт дизаменции с приемлемым выходом; в большинстве случаев образуется трудноразделимая смесь веществ.

Исследование показало, что эффективным решением этой проблемы является поэтапное металлизирование метильных групп. Эта последовательность, к тому же, позволяет синтезировать несимметричные соединения (Схема 38).

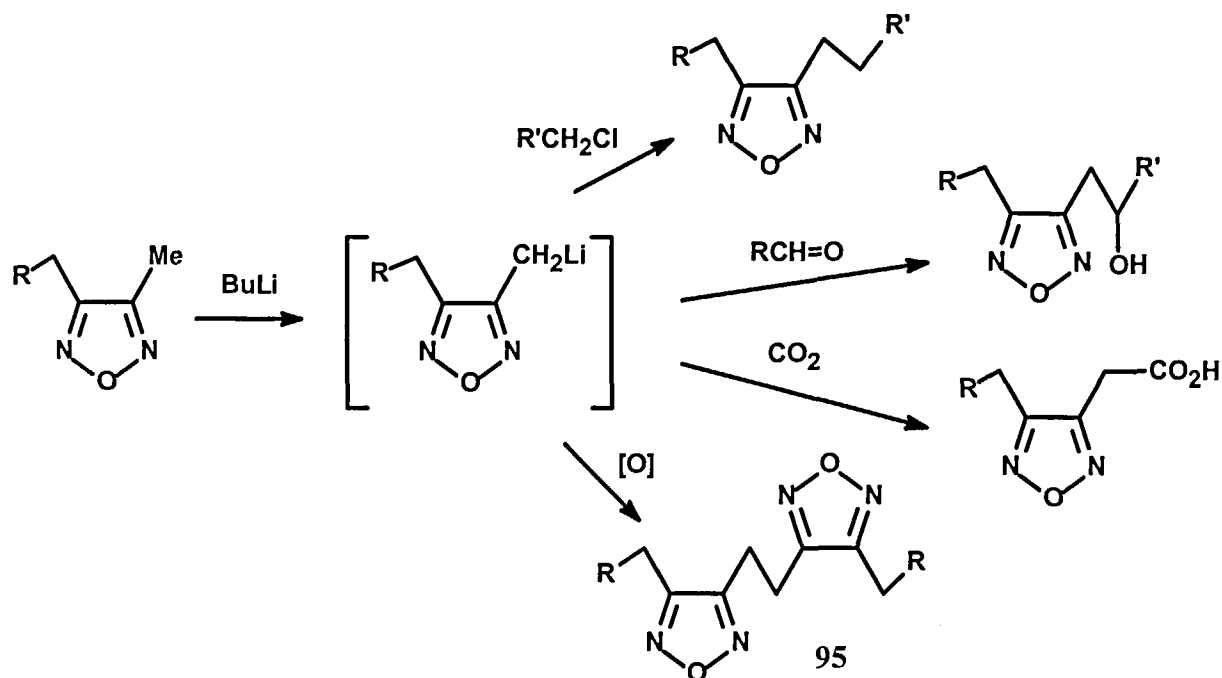


Схема 38. Использование вторичного металлизирования в синтезе.

Окислительная конденсация литиированных производных при действии I_2 , CuCl_2 или дибромэтана является эффективным способом получения дифуразанилэтанов **95** (Схема 38), которые были выделены с 75-85% выходами.

Получены и первые элементоорганические производные фуразана. Так, было показано, что взаимодействие триметилхлорсилана, диметилдихлорсилана или тетрахлорсилана при -55°C с Li-производным **94a** в смеси пентан-ТГФ сопровождается гладким образованием соответствующих кремнийорганических соединений **96**, **97** и **98** (Схема 39). С увеличением числа фуразановых циклов в образующейся молекуле выход снижается. Так, соединение **96** получается с выходом 95%, дифуразановое производное **97** выделено с 56% выходом, а тетразамещенный силан **98** получен лишь с 37% выходом. Такой результат, вероятно, обусловлен потерями при перегонке; вязкость этих соединений сильно возрастает с увеличением молекулярного веса.

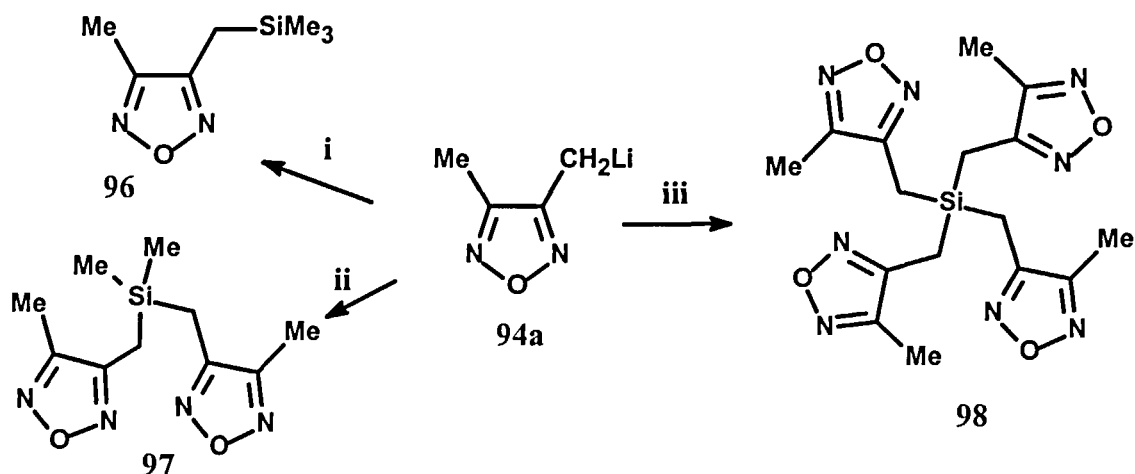


Схема 39. Реагенты и условия: *i*, Me_3SiCl , ТГФ/пентан, -55°C ;

ii, Me_2SiCl_2 , ТГФ/пентан, -55°C ; *iii*, SiCl_4 , ТГФ/пентан, -55°C .

Прикапывание раствора соединения **94a** к раствору SiCl_4 в ТГФ, т.е. при смене порядка смешения реагентов, методом хромато-масспектрометрии было зафиксировано постадийное замещение четырех атомов хлора в SiCl_4 . Однако даже при добавлении одного эквивалента соединения **94a** в реакционную смесь обнаруживаются все возможные продукты замещения.

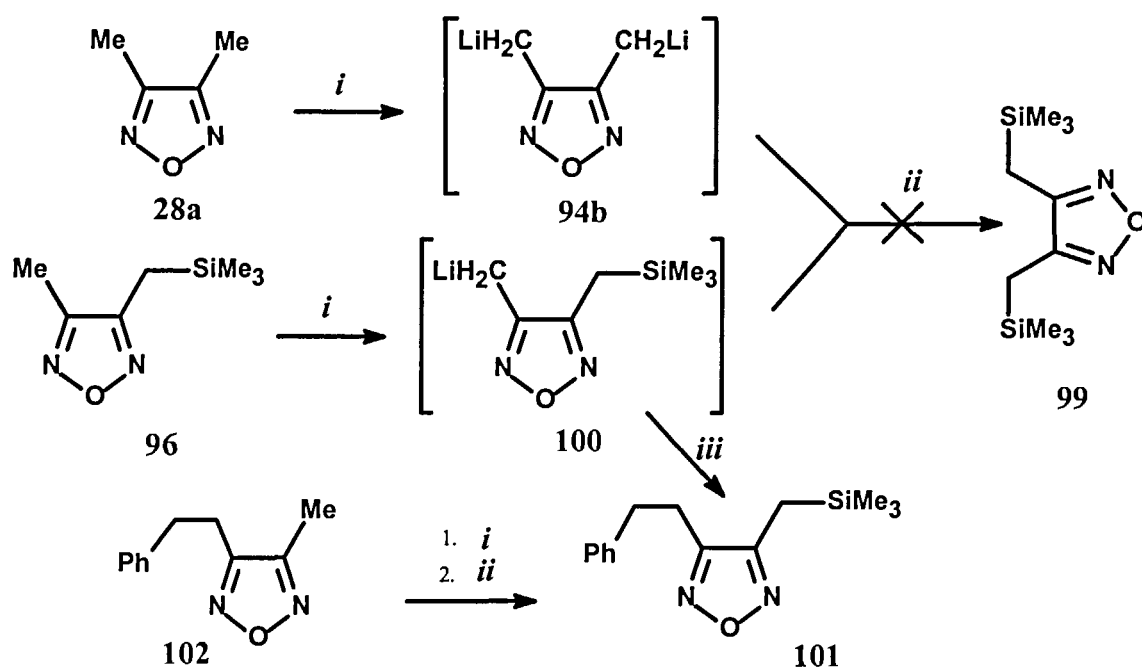


Схема 40. Реагенты и условия: *i*, BuLi , ТГФ/пентан, -55°C ;

ii, Me_3SiCl , ТГФ/пентан, -55°C ; *iii*, PhCH_2Cl , ТГФ/пентан, -55°C .

Попытки получения бис(триметилсилильного) производного **99** как дилитиированием соединения **94a**, так и литиированием соединения **96**, с последующей обработкой интермедиатов триметилхлорсиланом, были безуспешны (Схема 40). Тем не менее, литиированный силильный интермедиат **100** при обработке бензилхлоридом дает обычный продукт замещения **101** с выходом 76%. Этот же продукт **101** был получен при литиировании и последующем силилировании соединения **102**, но с меньшим выходом.

Пропускание сухого углекислого газа через раствор интермедиата **100** в смеси пентан-ТГФ приводит к количественному образованию литиевой соли фуразануксусной кислоты **103** (Схема 40). Подкисление соли **103** соляной кислотой, с целью выделения кислоты **104a**, приводит к сложной смеси веществ. По данным ПМР, содержание целевой кислоты **104a** в этой смеси составляет 55-65%, однако выделить ее в чистом виде не удается. Необходимо отметить, что одной из основных примесей к соединению **104a** является 3-метилфуразануксусная кислота **104b** (13-18%, по данным ПМР; контроль по заведомому образцу). Образование соединения **104b** при подкислении соли **103** указывает на протекание процесса десилилирования в кислых условиях. В то же время, обработка соли **103** иодистым метилом приводит к образованию эфира **105**, выход которого, однако, не превышает 30%. При применении в качестве метилирующего агента бромистого метила выход соединения **105** удалось повысить до 59%. Попытка получить этиловый эфир, используя как хлористый этил, так и диметилсульфат, были безуспешны.

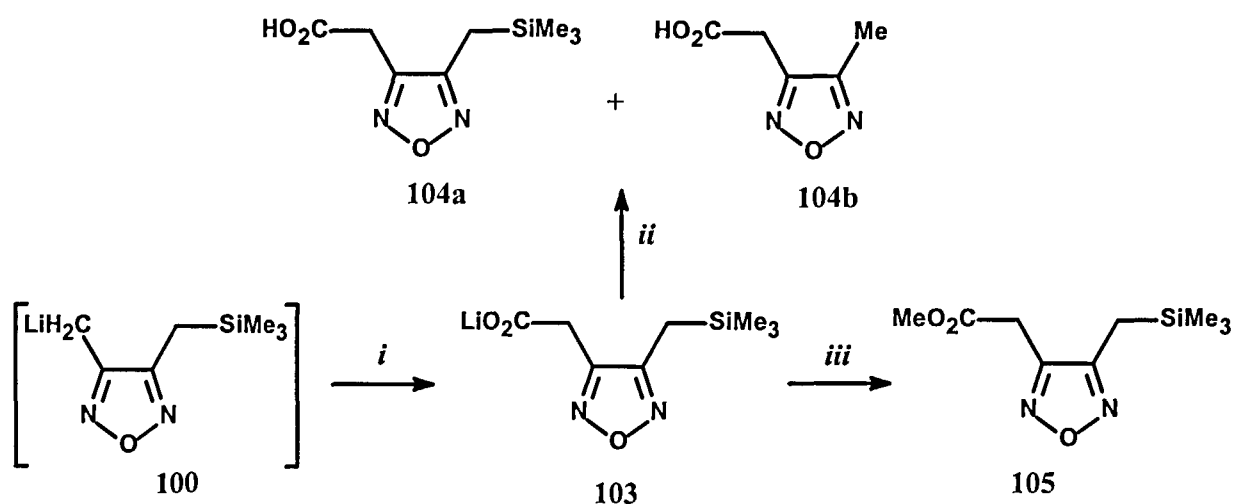


Схема 41. Реагенты и условия: *i*, CO_2 , ТГФ/пентан, -55°C ;
ii, $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$, $5-10^\circ\text{C}$; *iii*, MeI .

При медленном прибавлении раствора *n*-BuLi в пентане к раствору 4,4'-диметоксиазофуразана **106** в ТГФ при -55°C протекают две конкурирующие реакции (Схема 1). Высоко электрофильная азогруппа подвергается атаке *n*-BuLi, давая аддукт **107**, из которого, после подкисления, выделяется тризамещенный гидразин **108** с выходом 34%. Азосоединение **106** является сильным окислителем, что провоцирует параллельное протекание окислительно-восстановительной реакции. Эта вторая реакция ведет к восстановлению азогруппы до гидразогруппы. Дизамещенный гидразин **109** образуется с 57% выходом. Данные ГЖХ подтверждают наличие в реакционной смеси октана, являющегося продуктом окисления *n*-BuLi.

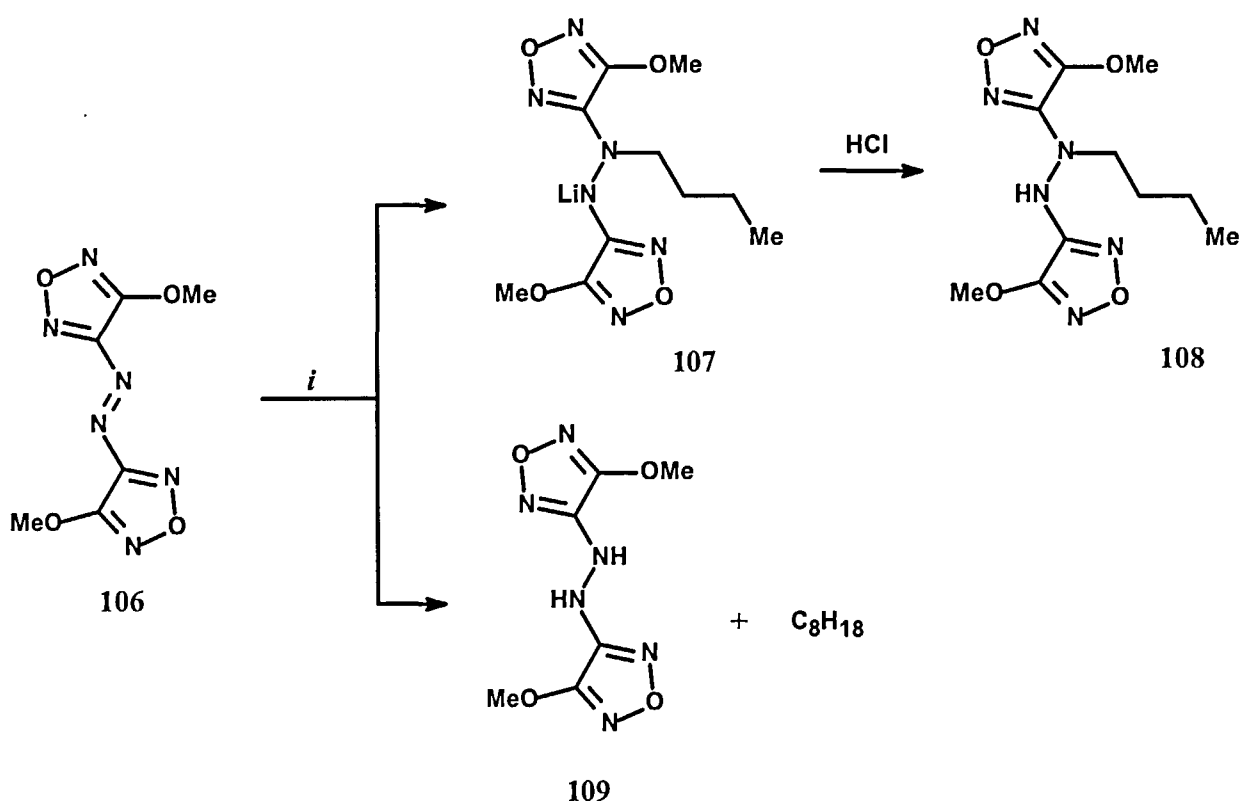


Схема 42. Реагенты и условия: *i*, *n*-BuLi, ТГФ/пентан, -55°.

Реакция азосоединения **106** с монолитиевым производным **94a** проходит с образованием аналогичных продуктов (Схема 43). В этом случае, однако, наблюдается увеличение доли продукта присоединения **110** по отношению к продукту восстановления **109**, выходы которых составляют 48% и 41% соответственно. В результате окисления соединения **94a** образуется симметричный этап **95**.

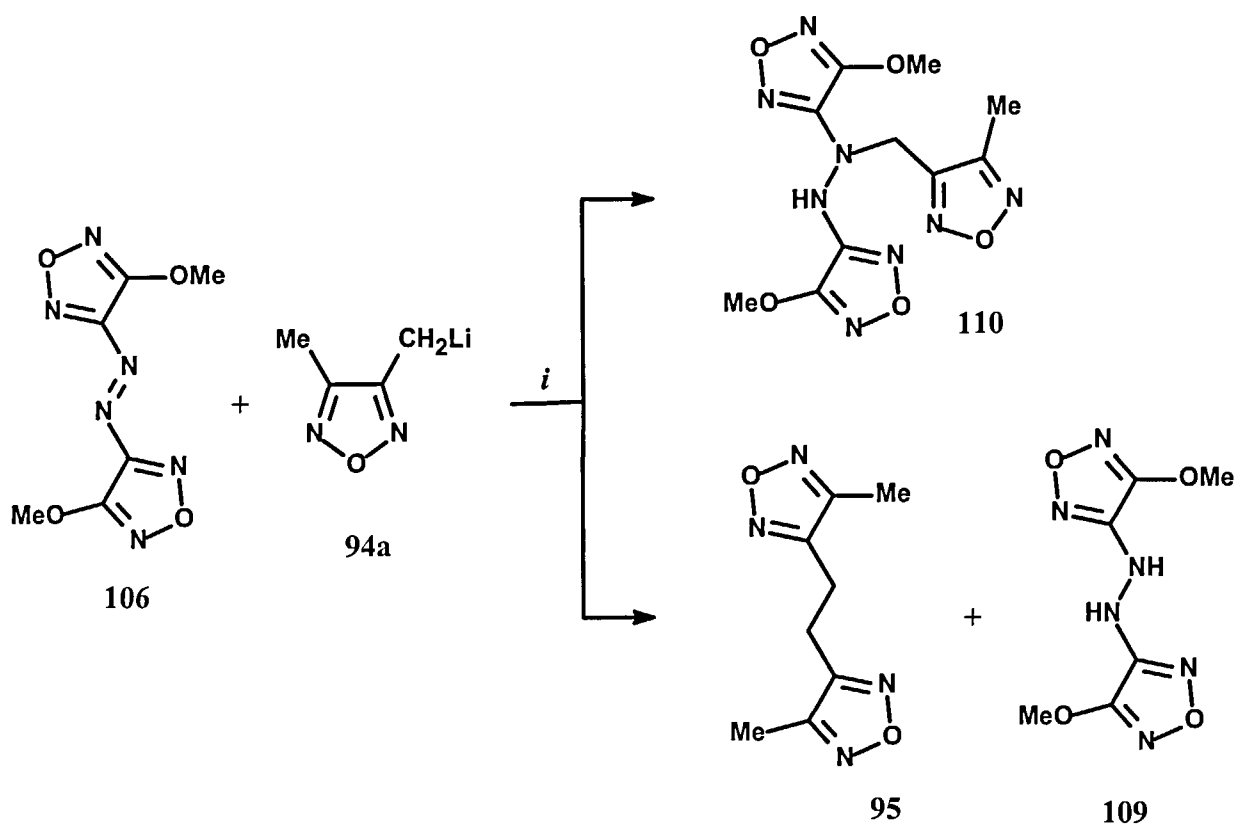


Схема 43. Реагенты и условия: *i*, ТГФ/пентан, -55°.

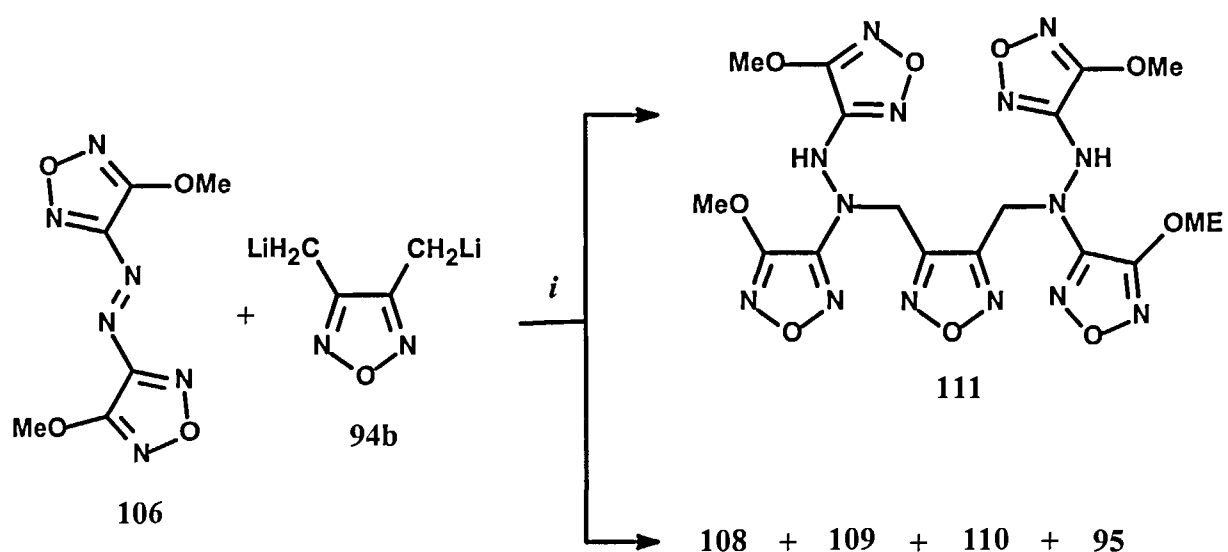


Схема 44. Реагенты и условия: *i*, ТГФ/пентан, -55°.

При обработке азофуразана **106** дилитиевым производным **94b** (получен при обработке диметилфуразана 2 экв. *n*-BuLi в ТГФ) была получена смесь продуктов, в которой превалировали продукты окислительно-восстановительной реакции – дизамещенный гидразин **109** (76%) и этан **95** (38%). Целевой бис-гидразин **111** выделен с выходом лишь 1%. Тризамещенные гидразины **110** (6%) и **108** (9%) образуются в этой реакции в качестве побочных продуктов.

Отметим, это первый способ получения тризамещенных гидразинов, включающих фуразановый цикл. Эффективность этой реакции определяется структурой исходного азофуразана.

Таким образом, нами показано, что взаимодействие Li-производных метилфуразанов с электрофильными реагентами является эффективным способом получения большой группы ранее недоступных соединений фуразанового ряда. Продемонстрированная возможность последовательного наращивания углеродной цепи заместителя открывает пути к целенаправленному синтезу сложных производных исходя из простых метилфуразанов.

III.3. Реакции 3-(галондметил)фуразанов [82-89]

Атом галогена в этих соединениях активирован электроно-акцепторным влиянием фуразанового цикла. То есть, например, (хлорметил)фуразаны по своей реакционной способности превосходят бензилхлорид, и могут быть сравнена с 2,4-динитробензилхлоридом. Однако в литературе освещен лишь узкий круг реакции нуклеофильного замещения (галондметил)фуразанов. На крайне ограниченном числе примеров было показано, что атом хлора (или брома) в этих соединениях легко замещается при действии нуклеофилов. При этом отметим, что, согласно патентным данным, полученные продукты имеют перспективу практического использования, обладая, в зависимости от типа введенного фрагмента, избирательным физиологическим действием [15].

Нами проведено расширенное исследование взаимодействия хлорметилфуразанов с *O*-, *S*-, *N*- и *C*-нуклеофилами. Внимания было сконцентрировано на реакциях ведущих к образованию новой функциональной группы. Разработке методов синтеза аминов было уделено особое внимание, т.к. эти соединения наиболее интересны с фармакологической точки зрения.

Исследована целесообразность использования различных, традиционных методов для синтеза (аминометил)фуразанов (Схема 45). Было опробовано четыре метода.

| | R | Т.пл., °C гидрохлорид |
|------|-----------------|--------------------------|
| 112a | Me | 225-226 |
| 112b | Ph | 287-290 |
| 112c | NH ₂ | >320 |
| 112d | NO ₂ | 207-212 |
| 112e | N ₃ | 243-246 |

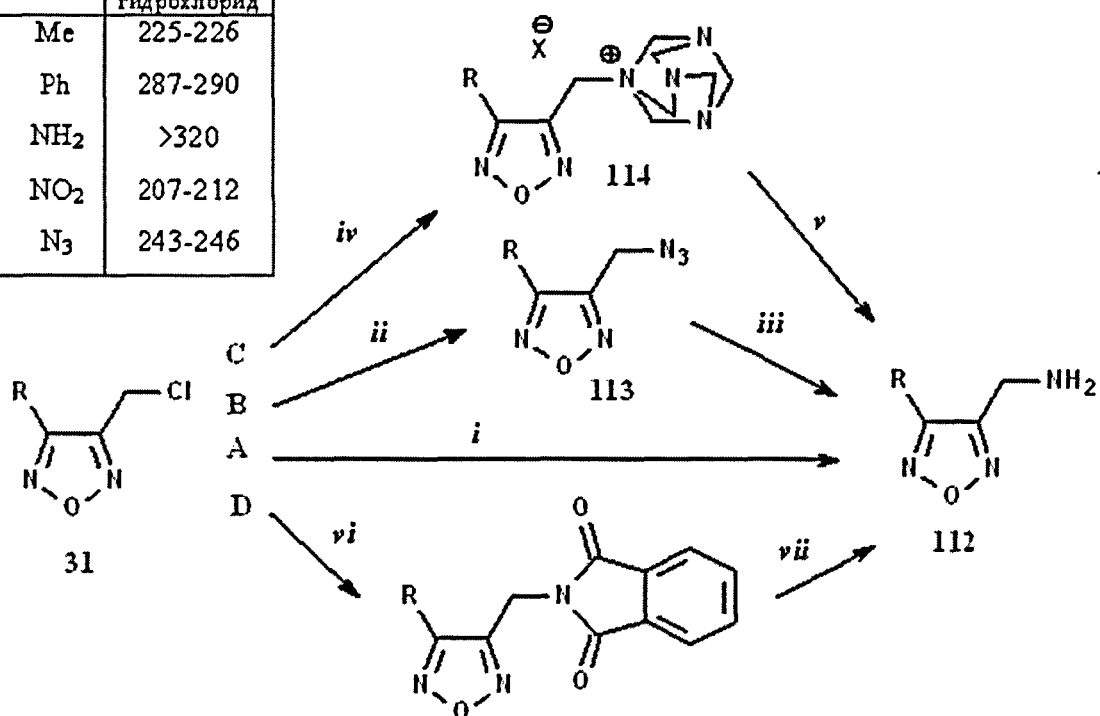


Схема 45. Реагенты и условия: *i*, NH₃; H₂O/органический растворитель;
ii, NaN₃, глим, кипячение; *iii*, NaBH₄, органический растворитель /H₂O;
iv, уротропин, *v*, соляная кислота;
vi, фталимид калия, ДМСО; *vii*, гидразин гидрат, этанол.

При прямом алкилировании аммиака (метод А) процесс идет очень сложно, так как реакция обычно не останавливается на стадии моноалкилирования, а приводит к смеси моно-, ди- и триалкилированных аминов, а также к четвертичным солям аммония. Нами было проведено исследование влияния концентрации аммиака и его избытка, растворителя (вода и ее смеси с глимами, ацетонитрилов, ДМФА или ДМСО), температуры (от -5 до 80°C) и присутствия различных добавок (NaBr, NaI, бромиды и иодиды четвертичных аммонийных солей, краун-эфиры) выход амина X. Смесь продуктов алкилирования экстрагировалась из реакционной массы и подвергалась разгонке. При использовании 300-кратного избытка аммиака (в виде конц. водного раствора), использовании эквимольного количества иодида натрия и глима, в качестве соразтворителя, выход амина 112a (R = Me) удалось довести до 50-60%. Этот путь применим лишь к получению аминов, которые могут быть разделены перегонкой. Для

нелетучих аминов, или же разлагающихся при повышенных температурах, метод не пригоден; хроматографическое разделение смеси моно-, ди- и триалкилированных аминов (например, при $R = \text{NH}_2$ или Ph) крайне трудоемко и не эффективно (за один прием разделению можно подвергнуть не более 0.1 г смеси). К еще одному недостатку метода можно отнести необходимость работы с большими объемами. В то же время, доступность и дешевизна водного раствора аммиака делает этот подход вполне конкурентно способным.

Азидирование соединения **31** (Схема 45, метод В) легко протекает при действии азидата натрия в таких растворителях как ацетон, глим и ДМФА. Введение в реакционную смесь таких добавок, как NaBr , NaI , бромиды и иодиды четвертичных аммонийных солей, приводит к увеличению выхода. Найдены условия, при которых азиды **113** образуются практически с количественными выходами. Наиболее оптимальным явилось использование в качестве растворителя водного глима в присутствии иодистого натрия. Восстановление азидогруппы осуществлялось такими восстановителями, как NaBH_4 , LiBH_4 и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. Как показали исследования, NaBH_4 лишь незначительно уступает LiBH_4 и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ по эффективности, являясь наиболее доступным и дешевым. Процесс восстановления осуществлялся в водных спиртах или глиме. Возможность протекания двух стадий (азидирования и восстановления) в водном глиме легла в основу разработки “one-pot” способа синтеза (аминометил)фуразанов **112**. Отработка этого способа позволила получить целевые амины с выходами около 50%. Заметим, что метод применим даже к соединениям, имеющим функциональные группы R (например, NO_2).

Алкилирование уротропина (Схема 45, метод С) и последующий гидролиз промежуточной четвертичной соли **114** не позволяет получить целевые амины с выходом больше 20%.

Применение фталимида, как поставщика аминогруппы (Схема 45, метод D), оказалось наиболее эффективным. Выход аминов составил 70-80%. Обе стадии этой классической схемы протекают в стандартных условиях. Попытки создать на их основе “one-pot” процесс, заменив ДМФА на глим, привели к значительному снижению выходов. Максимальный выход, достигнутый для соединения **112a**, составил лишь 27%. Тем не менее, есть основания полагать, что исчерпаны далеко не все возможности оптимизации этого подхода. Метод не применим к соединениям, имеющим группы, чувствительные к гидразину (например, $R = \text{NO}_2$ и N_3).

Устойчивость полученных (аминометил)фуразанов **112** зависит от природы заместителя R . Некоторые амины могут храниться в индивидуальном виде продолжительное время, другие претерпевают значительное осмоление в течение

нескольких дней. Однако в виде солей все амины весьма стабильны. По реакционной способности (аминометил)фуразаны **112** похожи на бензиламины, легко вступая в характерные для последних реакции. Схема 46 иллюстрирует некоторые реакции 3-(аминометил)-4-метилфуразана **112a**. Выходы продуктов составляют 65-85%. Как видно из схемы 46 этим способом может быть получен ряд вторичных аминов. Однако так можно получить лишь вторичные амины, содержащие электронно-акцепторные заместители. Для получения аминов содержащих электронно-донорные фрагменты целесообразно исходить из хлорметилфуразанов.

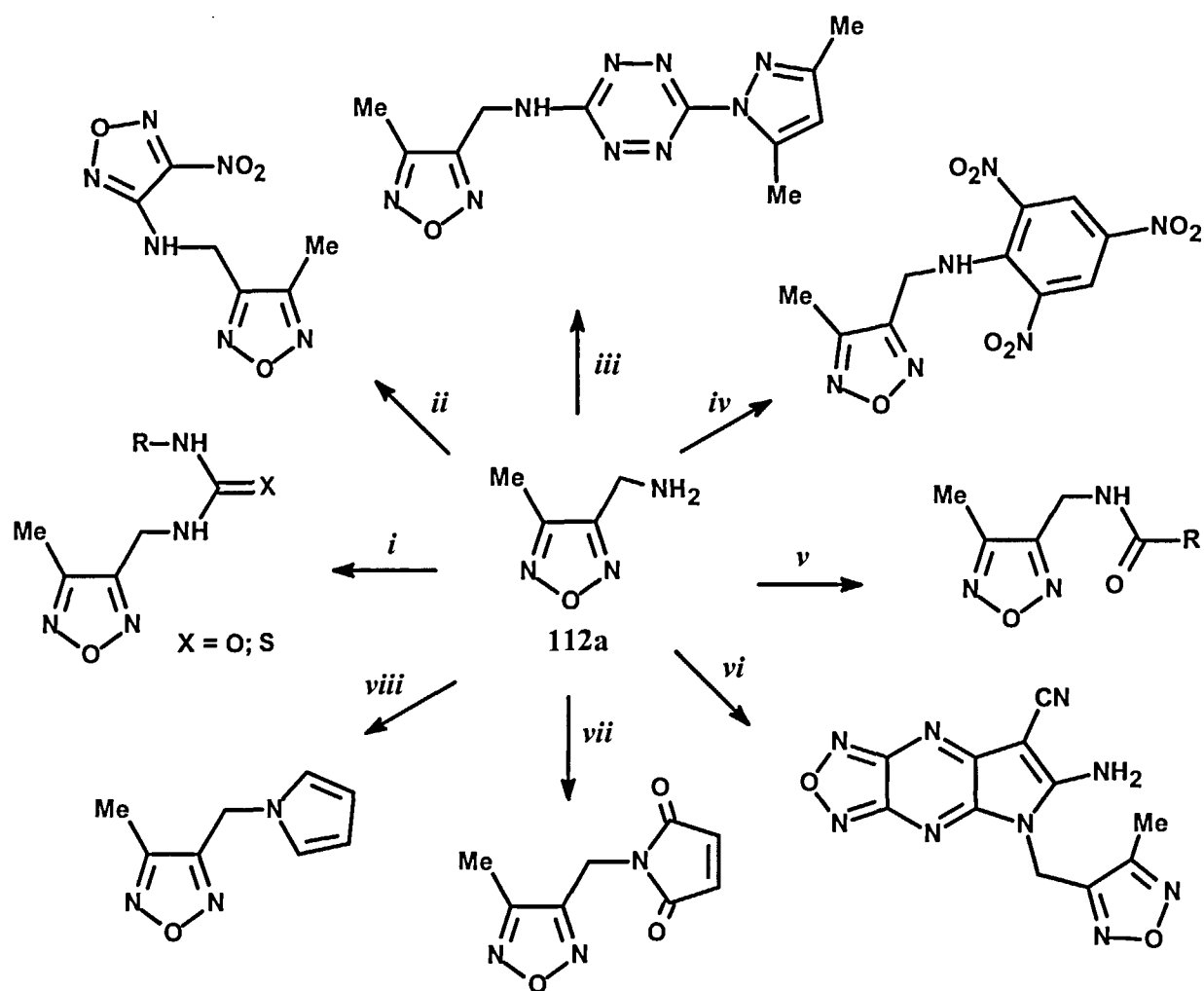


Схема 46. Реагенты и условия: *i*, R-NCO или R-NCS/органический растворитель, Δ ;

ii, 3,4-динитрофуразан, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, NaHCO_3 ;

iii, 3,6-бис(диметилпиразолил)-*s*-тетразин, MeCN;

iv, PicCl, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, NaHCO_3 ; *v*, RCOCl или $(\text{RCO})_2\text{O}$, бензол;

vi, дихлорфуразанопиразин + малононитрил, MeCN, кипячение; *vii*, малеиновый ангидрид,

As_2O_3 , кипячение; *viii*, диметокситетрагидрофуран, соляная кислота, AcOH, Δ .

Нами показано, что первичные и вторичные алкиламины и апилины гладко замещают хлор в соединении **31** давая соответствующие вторичные или третичные амины (Схема 47). В качестве акцептора выделяющегося в реакции хлористого водорода может быть использован избыток амина, или триэтиламин. Даже не оптимизированные условия позволяют получать целевые производные с выходами 60-70%. Применение в качестве акцептора HCl водных растворов неорганических оснований (NaOH, NaHCO₃, Na₂CO₃) приводит к побочному образованию спиртов и простых эфиров. Взаимодействие соединения **31** с диаминами (этилен-1,2-диамин, пиперазин, *m*-фенилендиамин) протекает крайне не селективно, давая, сложную смесь разнообразных продуктов алкилирования.

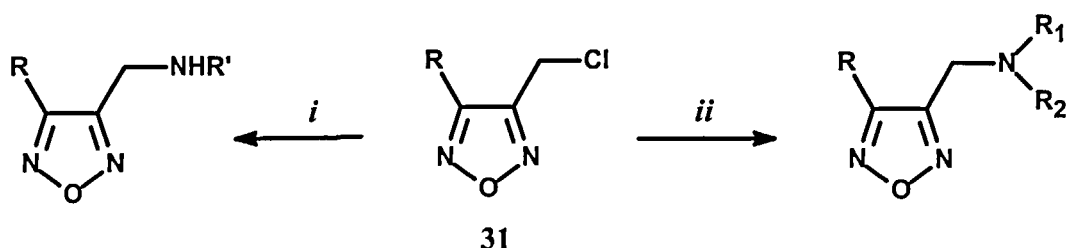


Схема 47. Реагенты и условия: *i*, R-NH₂/NEt₃/органический растворитель;
ii, HNR₁R₂/NEt₃/органический растворитель.

O-Алкилгидроксиламины, также как и алкиламины, являются перспективными строительными блоками для конструирования разнообразных производных, включая биологически активные соединения [90]. *O*-(Фуразанилметил)гидроксиламины, которые можно рассматривать как аналоги соответствующих аминов, где аминогруппа связана с алкильным фрагментом кислородным мостиком, представляли несомненный интерес. Как и в случае аминов, было изучено несколько подходов к синтезу этих соединений (схема 48). Алкилирование гидроксиламина, как известно, проходит как по азоту, так и по кислороду, давая трудноразделимую смесь продуктов.

Для получения *O*-замещенных производных гидроксиламина в качестве реагентов обычно используют его *N*-защищенные производные. Как было отмечено выше, при синтезе аминов (схема 45) максимальный выход удалось достичь с использованием такого реагента, как фталимид. Аналогично, используя гидроксифталимид (схема 48, метод А), удастся получить и гидроксиламинопроизводное **115**. Исследование показало, что эта реакция очень чувствительна к природе основания, генерирующего нуклеофил, а также растворителя. Наилучший результат (выход 43% на две стадии) был достигнут при

использовании системы NaH/NaI/диглима, с последующим гидролином промежуточного продукта.

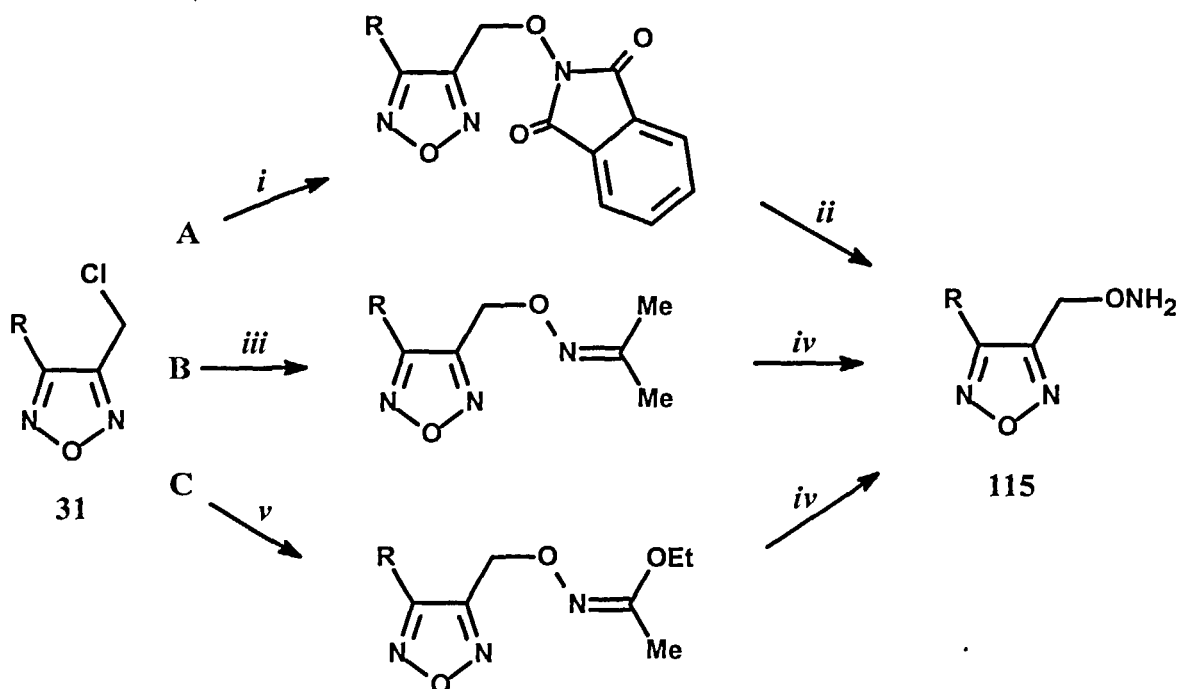
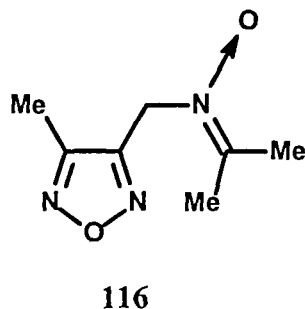


Схема 48. Реагенты и условия: *i*, *N*-гидроксифталимид, орг.растворитель, основание; *ii*, гидразин гидрат, этанол; *iii*, оксим ацетона, основание, глим; *iv*, соляная кислота/спирт; *v*, этилгидроксимат, основание, глим.

Применение в качестве поставщика гидроксиламина оксима ацетона (метод В) не удается провести селективного *O*-алкилирования. В качестве побочного продукта при этом образуется 25-35% продукта *N*-алкилирования 116.



Попытки отделить продукт *N*-алкилирования как на стадии алкилирования, так и на стадии гидролиза сопровождаются большими потерями. Выход целевого *O*-замещенного производного гидроксиламина 115 не превышает 15%.

Наиболее эффективный синтез *O*-замещенных гидроксиламинов **115** удалось осуществить с использованием такого реагента, как этилгидроксимат. Процесс алкилирования этилгидроксимата, как и гидроксифлалимида, весьма чувствителен к условиям реакции. Исследование показало, что реакция наиболее гладко протекает в условиях межфазного катализа. Изучено влияние различных растворителей, оснований и катализаторов на выход продукта *O*-алкилирования. Было показано, что взаимодействие (хлорметил)фуразанов **31** с этилгидроксиматом в бензоле (система жидкость-твердое тело) в присутствии LiOH и бензилтриэтиламмоний бромидом обеспечивает 75-80% выход продукта алкилирования. Снятие защитной группы достигается при обработке соляной кислотой в изопропиловом спирте. *O*-Замещенные гидроксиламины **115** выделяются в виде гидрохлоридов. Суммарный выход составил 60-70%.

При обработке щелочью могут быть выделены сами *O*-замещенные гидроксиламины, которые стабильны в течение нескольких дней. При действии кислот они превращаются в соответствующие соли.

Галоидметильных производных легко реагируют с алкоголями в среде соответствующих спиртов или глима образуются (алкоксиметил)фуразаны **117** с выходами 80-90% (Схема 49). С высоко нуклеофильными пространственно не затрудненными спиртами реакция проходит даже при охлаждении. Алкоголяты пространственно затрудненных спиртов (например, *t*-бутанол, циклогексанол и т.п.) реагируют с заметной скоростью лишь при нагревании. В этих случаях выходы продуктов обычно ниже, и составляют 65-75%. Как и следовало ожидать, бромметильные производные более реакционноспособны, чем соответствующие хлорпроизводные. Введение в реакцию четвертичных аммонийных солей, включающих анионы Br или I, повышает реакционную способность как хлор-, так и бромметильных производных. Однако это необходимо лишь в реакциях со слабыми нуклеофилами.

Замещение хлора или брома на фенокси-группу проходит при обработке галоидметильных производных фенолятами натрия в глиме. (Феноксиметил)фуразаны **118** образуются с выходами 75-85% (Схема 49).

При медленном добавлении водных растворов оснований (NaOH, NaHCO₃, KOH и др.) к растворам галоидметильных производных в различных органических растворителях наблюдается образование простых симметричных эфиров **119**. Если же изменить порядок смешения, то есть добавлять раствор галоидметильного производного к раствору щелочи, то наблюдается образование гидроксиметильных производных **120** (Схема 49). Однако и в этом случае (особенно в случае бромметильных производных) происходит образование

значительного количества простых эфиров, что сильно осложняет процесс выделения гидроксиметильных производных.

Обработка ацетонитрильного раствора 3,4-бис(хлорметил)фуразана водным раствором карбоната натрия позволяет осуществить синтез трициклического эфира **121**. Выход трицикла не превышает 40%; в реакционной смеси содержатся также ряд более высокомолекулярных продуктов поликонденсации.

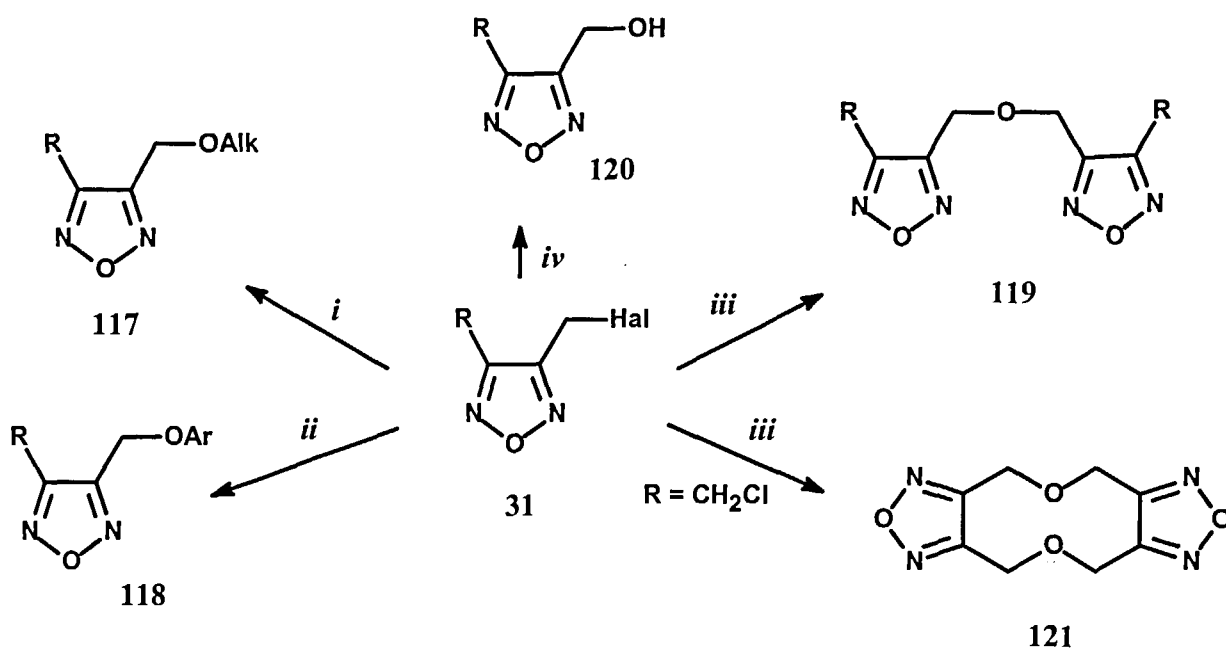


Схема 49. Реагенты и условия: *i*, AlkONa, AlkOH, 5-80°C;

ii, ArONa, глим, 20-80°C; *iii*, основание, H₂O/органический растворитель;

iv, NaOH, H₂O/глим.

Замещение атома хлора в хлорметилфуразамах на алкил-, арил- или гетарил-меркаптогруппу легко проходит в ацетоне, ацетонитриле, глиме, ДМФА и др. растворителях. Выбор растворителя зависит от растворимости тиолятов (Схема 50). С другой стороны, необходимые *S*-нуклеофилы могут быть генерированы *in situ* при добавлении к растворам соответствующих меркаптосоединений триэтиламина, пиридина, NaN или другого подходящего основания. Целевые тиоэфиры **122-124** образуются обычно быстро (при смешении реагентов или в течение нескольких минут) и с выходами выше 80%.

При действии на хлорметильные производные в среде растворителей смешивающихся с водой (например, ацетон, глим и др.) водного раствора роданистого натрия или калия с выходами 80-87% получают соответствующие

(тиоцианметил)фуразаны **125**. Реакция с меркаптоуксусной кислотой гладко проходит в водном ацетоне, давая кислоту **126** с выходом 76% (Схема 50). Карбоксигруппа образующегося соединения легко этерифицируется спиртами в присутствии HCl (газ); встречный синтез эфиров **127** был осуществлен обработкой хлорметильных производных эфирами меркаптоуксусной кислоты. Получен ряд амидов этих кислот **128** (Схема 50).

Бромметилфуразаны реагируют с меркаптосоединениями даже в отсутствии оснований. Реакция проходит при кипячении реагентов в растворе бензола в среде инертного газа.

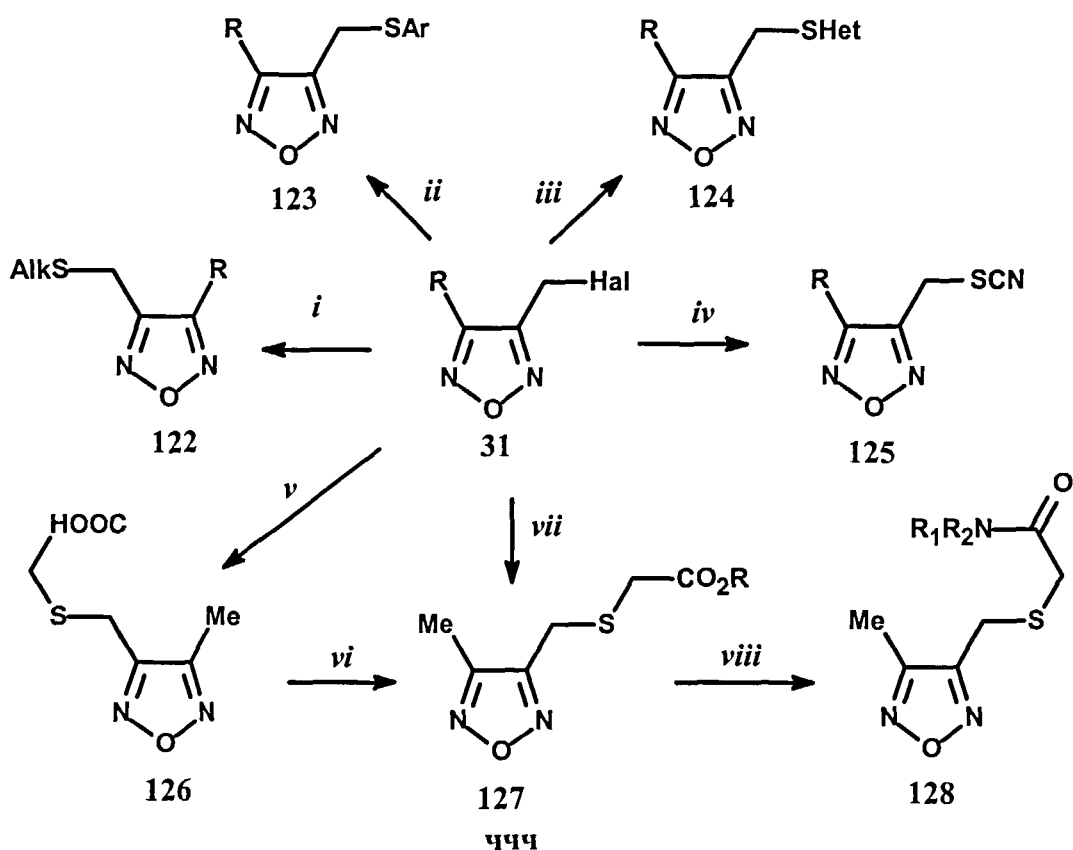


Схема 50. Реагенты и условия: *i*, AlkSNa, глим, 0-20°C; *ii*, ArSNa, глим или ДМФА, 20-80°C; *iii*, HetSNa, ДМФА, 20-80°C; *iv*, NaSCN или KSCN, глим или ацетон, 20°C; *v*, HSCH₂CO₂H, NaHCO₃, H₂O/ацетон; *vi*, ROH, HCl; *vii*, HSCH₂CO₂R, NEt₃, глим; *viii*, HNR₁R₂, H₂O/глим.

Полученные результаты свидетельствуют о широких возможностях использования (галоидметил)фуразанов **31** в синтезе функционализированных производных фуразана. Являясь более реакционноспособными аналогами бензилгалогенидов, они вступают во все (из исследованных) реакции нуклеофильного замещения, характерные для последних.

III.4. Реакции ацетилфуразанов [84,91-96]

Первые сведения об ацилфуразанах были опубликованы более 100 лет назад. К началу нашей работы, однако, из всего многообразия возможных реакций ацильной группы для фуразановых производных были описаны лишь реакции получения оксимов и гидразонов [15]. Тем не менее, синтетический потенциал ацилфуразанов, а особенно ацетилфуразанов, нам представлялся весьма многообещающим.

Анализ литературы показал, что С-ацетилазолы крайне редко используются в синтезах. Это, однако, обусловлено скорее их малой доступностью, нежели низкой реакционной способностью. Напротив, химия ацетофенонов изучена весьма основательно. Различия в электронном влиянии фрагментов, связанных с ацетильной группой, отражается на реакционной способности последней. Это влияние проявляется в изменении способности ацетильной группы к енолизации; именно енольная форма этих соединений необходима для участия во многих реакциях.

Нами был осуществлен ряд реакций ацетилфуразанов, с участием как карбонильного, так и метильного фрагментов ацетильной группы.

Известно, что некоторые синтетические аналоги природных аминокислот, модифицированные введением в их состав гетероциклического фрагмента, являются эффективными конкурентными антагонистами в реакциях обмена и могут оказывать существенное воздействие на метаболические процессы, протекающие как в нормальном, так и патологическом организме. Сочетание фуразанового цикла и остатка аминокислоты могло привести к соединениям, обладающим своеобразными свойствами. Синтез (фуразанил)-аминокислоты нами был реализован исходя из 3-ацетил-4-метилфуразана **37**. Для получения α -(3-метилфуразан-ил)- α -аланина **130** был применен метод, основанный на промежуточном образовании гидантоина **129** (Схема 51). Повышенная электрофильность карбонильной группы соединения **37** благоприятствует реакции формирования гидантоинового цикла. Присутствие фуразанильного фрагмента в этом гидантоине увеличивает его кислотность, что приводит к образованию стабильной соли **129** с выходом более 90%. Из-за высокой кислотности гидантоин весьма устойчив в щелочной среде; щелочной гидролиз цикла до целевой аминокислоты протекает крайне медленно. Более успешным в этом случае оказалось кислотное расщепление гидантоинового цикла. Выделение аминокислоты из реакционной среды, содержащей ряд неорганических примесей, достигается многократными перекристаллизациями. Суммарный выход аминокислоты **130** (в виде соли) не превышает 25%.

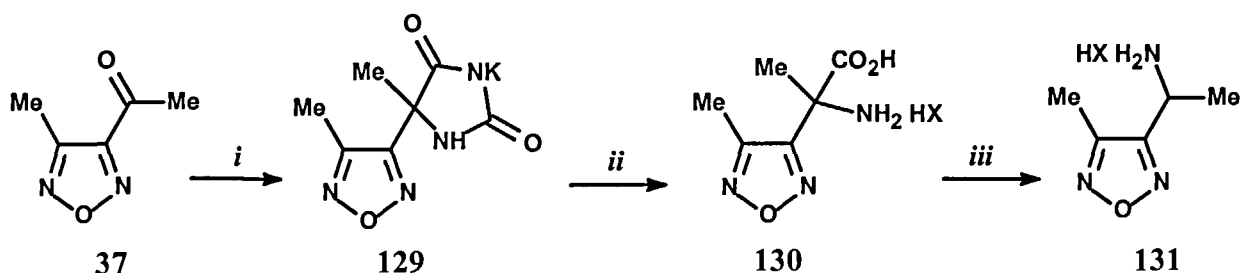


Схема 51. Реагенты и условия: *i*, KCN, $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ или $(\text{NH}_4)\text{HCO}_3$, H_2O ;

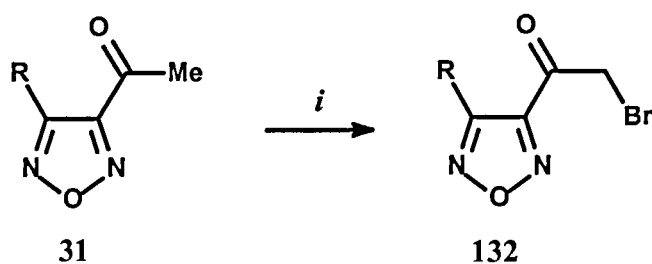
ii, $\text{H}^+/\text{H}_2\text{O}$, 20°C ; *iii*, $\text{HX} = \text{H}_2\text{SO}_4/\text{изопропанол}$, $60\text{--}80^\circ\text{C}$.

Обнаружено, что сульфат аминокислоты **130**, в отличие от других солей, при перекристаллизации из изопропанола декарбоксилируется, давая соль соответствующего амина **131**.

Хорошо известно, что ацетильная группа (а точнее ее простейшие производные) является удобным блоком, на основе которого могут быть построены разнообразные гетероциклы. При этом в реакцию вовлекаются как карбонильная, так и метильная группы. Существуют большой ряд синтетических схем, обеспечивающих превращение ацетильной группы в гетероциклы. Проведенные исследования позволили выделить нам два подхода, позволяющих выйти к серии гетарил-фуразанов.

Первый из них заключается в бромировании ацетильной группы и последующем использовании образующегося α -бромацетильного производного с 1,3-бинуклеофилами. При этом ацетильная группа поставляет дву-углеродный фрагмент, $-\text{C}-\text{C}-$, в контур образующегося гетероцикла.

Электронно-акцепторные свойства фуразанового цикла отражаются на реакционной способности метильной группы, отделенной от цикла карбонильной группой, пассивируя последнюю по отношению к бромирующему реагенту. Ацетилфуразаны **31** не бромруются в условиях обычных для ацетофенонов. Нами показано, что реакция с бромом проходит лишь в сильно кислой среде (Схема 52). α -Бромацетил-производные **132** были получены с выходами 75-85%.



| R | Выход, % | Т.пл., $^\circ\text{C}$ |
|---------------|----------|-------------------------|
| Me | 74 | 39-42 |
| NH_2 | 81 | 162-163 |
| NO_2 | 37 | масло |
| COOH | 65 | 135-137 |

Схема 52. Реагенты и условия: *i*, $\text{Br}_2/\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$.

Нами исследованы реакции α -бромацетил-фуразанов **132** с различными N,N' -, N,C - и N,S -би-нуклеофилами с целью получения гетарил-замещенных фуразанов (Схема 53). В бромацетильной группе, связанной с фуразановым циклом, атом брома активирован и быстро реагирует даже со слабыми нуклеофилами. Напротив, реакционная способность карбонильной группы понижена. Как следствие, при получении гетероциклов действием 1,3-бинуклеофилов, как правило, могут быть выделены промежуточные продукты, образующиеся замещением брома, с "не затронутой" карбонильной группой. Нами показано, что вовлечь карбонильную группу в реакции циклизации возможно в условиях кислотного катализа. В результате проделанной работы были адаптированы литературные приемы и найдены условия, позволяющие получать при фуразановом цикле пяти- и шестичленные гетероциклы (Схема 53).

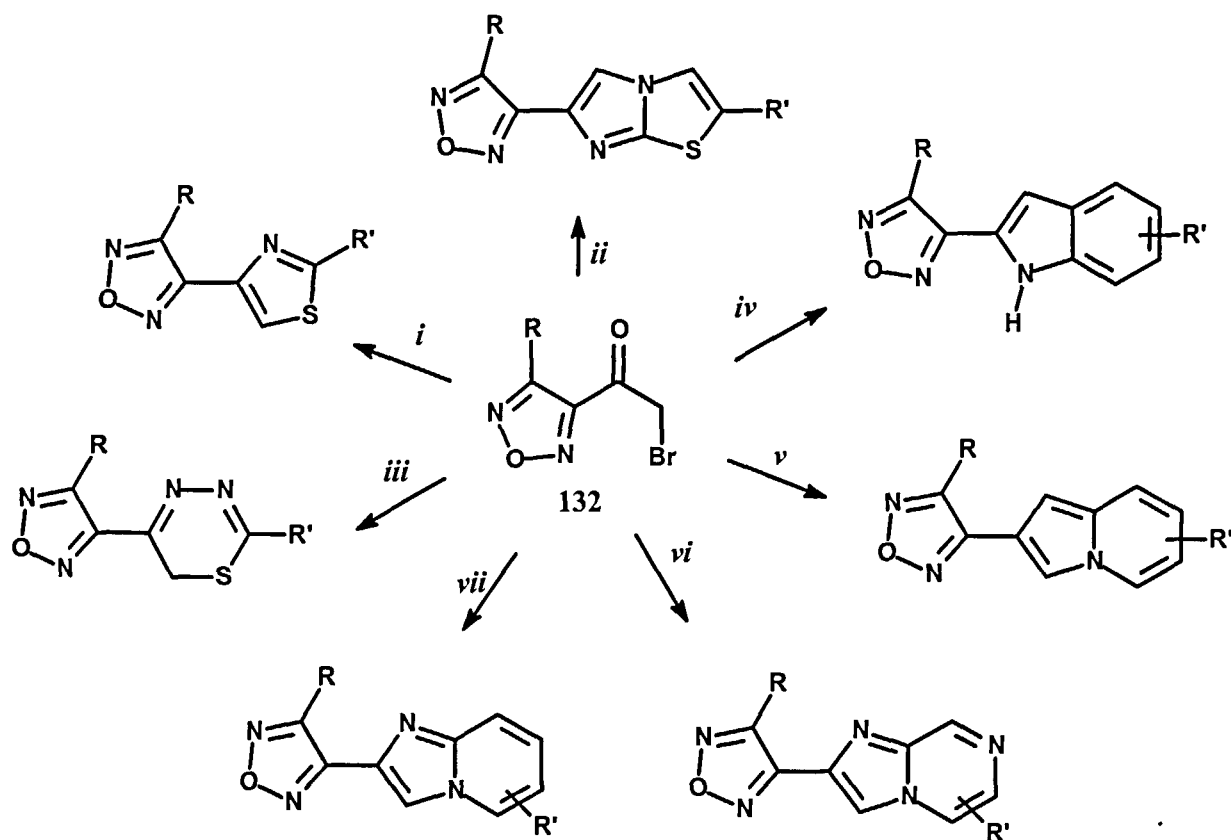
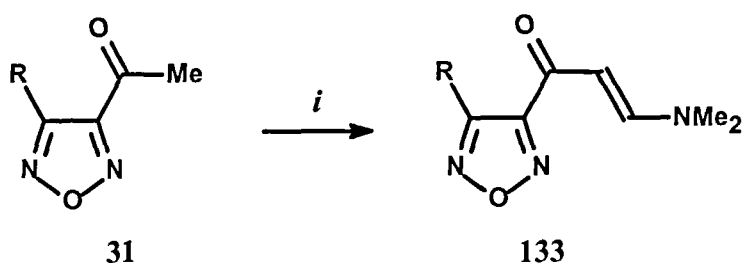


Схема 53. Реагенты и условия: *i*, $R'CSNH_2/NaHCO_3/MeCN$, $20 \rightarrow 80^\circ C$; *ii*, 2-амино-4(5)- R' -тиазол/ДМФА/ $NaHCO_3$, $20 \rightarrow 80^\circ C$; *iii*, $R'CSNHNH_2$, EtOH, $78^\circ C$; *iv*, (не)замещенный анилин, кипячение; *v*, (не)замещенный α -пикопин, $PhNMe_2$, кипячение; *vi*, (не)замещенный 2-аминопиразин/ДМФА/ $NaHCO_3$, $20 \rightarrow 100^\circ C$; *vii*, (не)замещенный 2-аминопиридин/ДМФА/ $NaHCO_3$, $20 \rightarrow 100^\circ C$.

Ацетильная группа может быть легко превращена в енаминопропильную (Схема 54). Электронно-акцепторные свойства фуразанового цикла при этом благоприятствуют конденсации ацетилфуразанов с диметилацеталем диметилформамида. Реакция протекает при нагревании реагентов в течение не продолжительного времени, приводя к енаминонам **133** с выходами 75-90%.



| R | Выход, % | Т.пл., С |
|--------------------|----------|----------|
| Me | 72 | 91-92 |
| NO ₂ | 67 | 72-74 |
| NHAc | 51 | 199-201 |
| CO ₂ Me | 75 | 121-122 |

Схема 54. Реагенты и условия: *i*, (MeO)₂CHNMe₂/ксилол, 60-80°C.

Необходимо отметить, что енаминопропильный фрагмент выступает при конструировании гетероциклических соединений уже поставщиком трех-углеродной цепочки, -C-C-C-.

Взаимодействие енаминонов **133** с 1,2- и 1,3-бинуклеофилами легко протекает при стандартных условиях. Схема 55 иллюстрирует некоторые возможности этой методологии для синтеза гетарилфуразанов.

Таким образом, подходы базирующиеся на трансформациях ацетильной группы весьма эффективны для синтеза гетарилфуразанов. Очевидно, ассортимент гетарильных структур может быть расширен при применении других бинуклеофилов, что может быть использовано в целенаправленном синтезе.

III.5. Синтезы на базе фуразанкарбоновых кислот и их производных [17,26,89,97-107]

Согласно литературным данным, в классе фуразанов, производные соответствующих карбоновых кислот, наиболее изучены с фармакологической точки зрения. Гипотензивный эффект амидов этих кислот стал предметом ряда патентов. Необходимо отметить, однако, что синтез большинства опубликованных амидов фуразанкарбоновых кислот был осуществлен восстановлением соответствующих амидов фуроксанкарбоновых кислот [15].

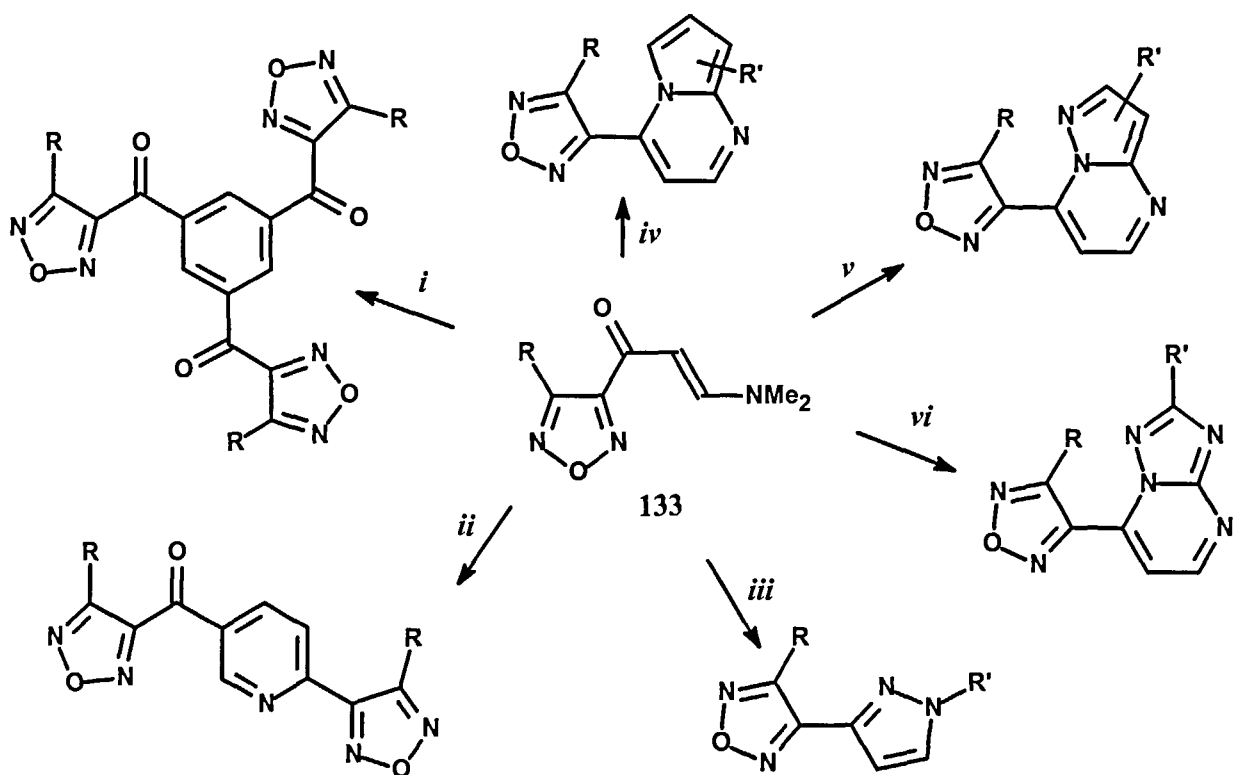


Схема 55. Реагенты и условия: *i*, AcOH, кипячение;
ii, NH₄OAc, AcOH, кипячение;
iii, N₂H₄×H₂O или R'NHNH₂, EtOH, кипячение;
iv, замещенный 2-амилопиррол, AcOH, кипячение;
v, замещенный 3-амилопирразол, AcOH, кипячение;
vi, замещенный 3-аминотриазол, AcOH, кипячение.

Нами исследована этерификация фуразанкарбоновых кислот **92** спиртами (Схема 56). Показано, что в большинстве случаев применение систем ROH/HCl или ROH/SOCl₂ пригодно для получения эфиров из спиртов, не содержащих электроно-акцепторных заместителей у β-углеродного атома. Впервые показано, что эфиры фуразанкарбоновых кислот **34** подвергаются переэтерификации при действии более нуклеофильных или высококипящих спиртов.

При синтезе эфиров из менее нуклеофильных спиртов, например, такого как трифторэтанол, целесообразно использовать хлорангидриды фуразанкарбоновых кислот **134**. Эфиры сильно дезактивированных спиртов, например, тринитроэтанола, могут быть получены также из хлорангидридов, однако лишь в присутствии кислот Льюиса (AlCl₃, FeCl₃, BF₃×Et₂O и др.).

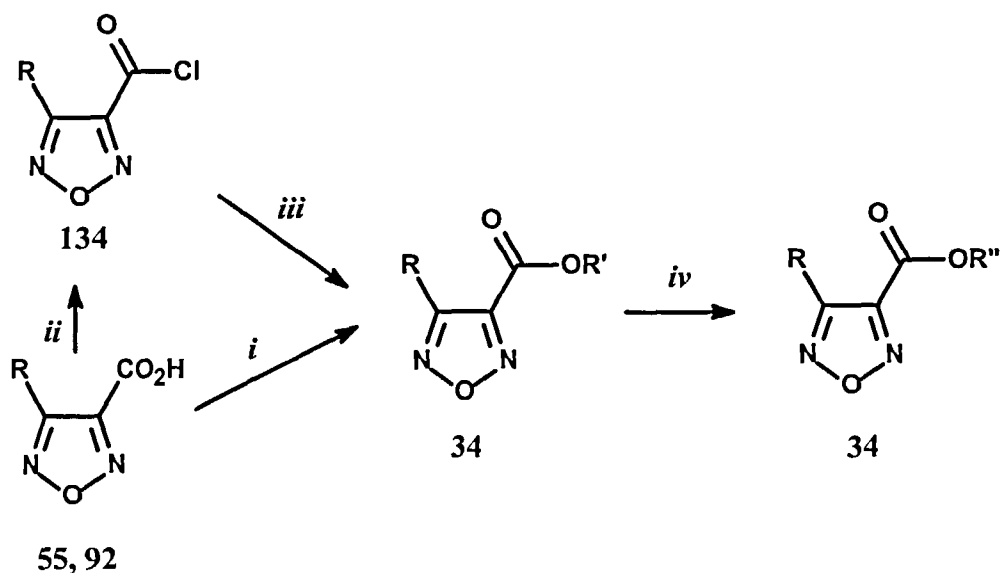


Схема 56. Реагенты и условия: *i*, R'OH/HCl или R'OH/SOCl₂, кипячение; *ii*, SOCl₂, CCl₄, кипячение; *iii*, R'OH, хлорорганический растворитель, 30-80°C; *iv*, R''OH, кипячение.

В поиске наименее безопасных и эффективных методов синтеза тринитроэтиловых эфиров фуразанкарбоновых кислот нами обнаружено, что взаимодействие хлорангидридов с тринитроэтанолом может быть осуществлено в среде ионных жидкостей (Рис.2). Последние, при этом, выполняют роль и растворителя, и кислоты Льюиса.

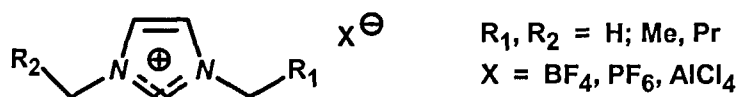


Рис.2. Структура использованных в работе ионных жидкостей.

Как и следовало ожидать, обработка эфиров фуразанкарбоновых кислот **34** аммиаком, первичными и вторичными аминами гладко дает соответствующие амиды **135** (Схема 57). Получение амидов **135** их хлорангидридов **134** целесообразно лишь в случае использования слабоосновных аминов. Выходы продуктов составляют 60-70%.

Необычный результат был получен при реакции метилового эфира 3-аминофуразанкарбоновой кислоты **34d** с пиперазином (Схема 58). Реакция оказалась весьма чувствительна к присутствию воды. Так, при проведении этой реакции в кипящем сухом метаноле, используя безводный пиперазин, было получено три новых соединения. Целевой амид **135d** был выделен с выходом 35%. Водорастворимая соль полуамида **136**, присутствующая в реакционной смеси в качестве минорного побочного продукта (12%),

легко отделялась от других веществ. Основным же продуктом этой реакции (45%) был третичный амин **137**.

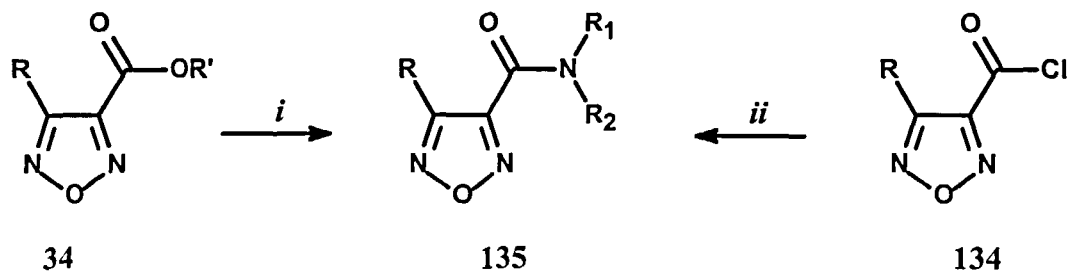


Схема 57. Реагенты и условия: *i*, HNR_1R_2 , H_2O /органический растворитель, 30-80°C;
ii, HNR_1R_2 , NEt_3 /органический растворитель, 0-20°C.

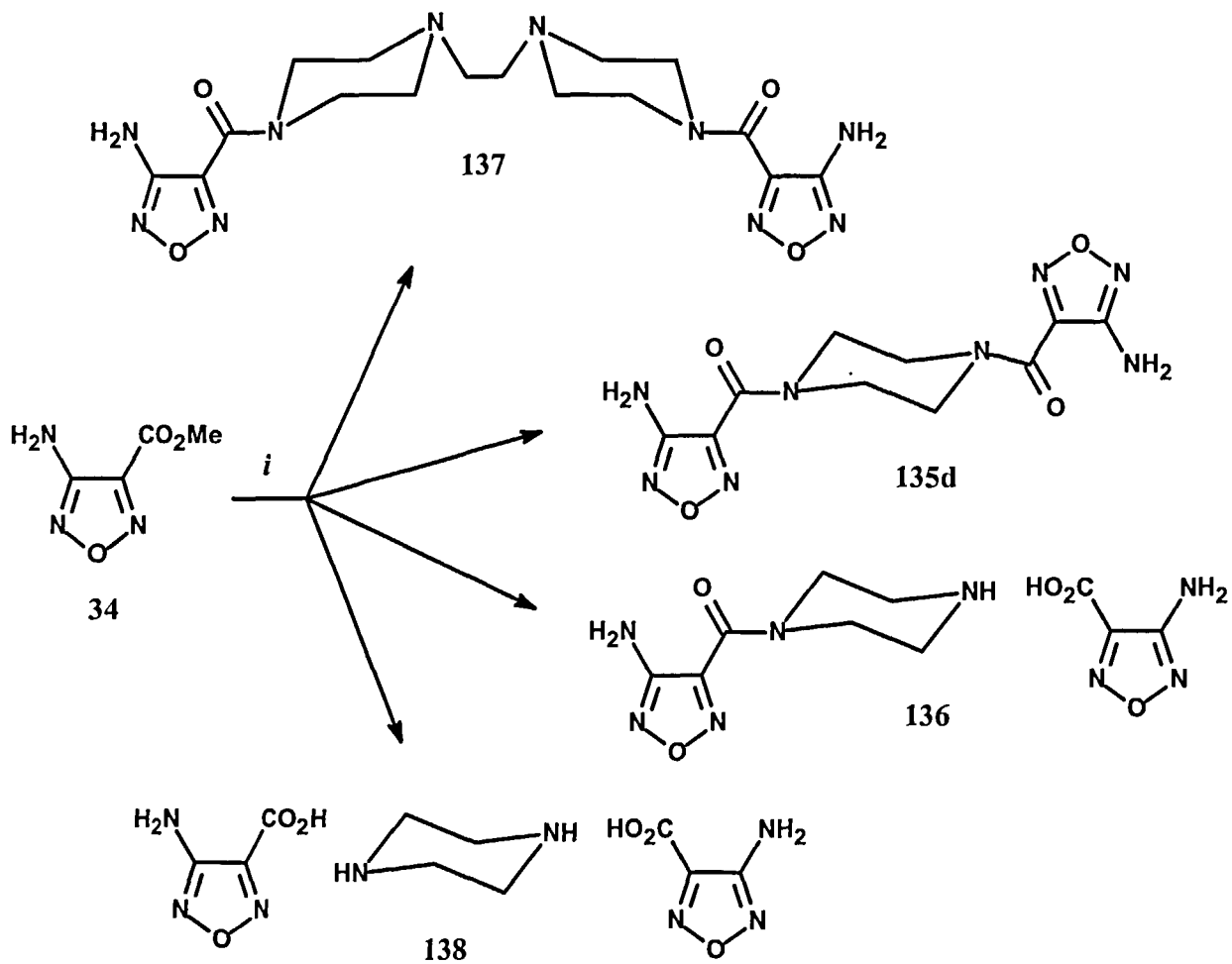


Схема 58. Реагенты и условия: *i*, пиперазин/MeOH, кипячении.

Если же в реакции использовать гексагидрат пиперазина, то выход соли **136** возрастает до 45-50%, амида **135d** – снижается до ~20%, а третичного амина **137** было выделено лишь 9%. При этом также было зафиксировано образование значительного количества (~20%) ди-соли **138** (Схема 58). Использование в реакции гидратов пиперазина, содержащих менее 6 молей воды, приводит к аналогичной смеси продуктов, доля соединений **135d** и **137** в которой возрастает с уменьшением количества воды.

Механизм образования соединения **137** не ясен. Необходимо отметить, что количество публикаций по синтезу ди-амидов на основе пиперазина, исчисляется сотнями. Однако, нам не удалось обнаружить сообщений об образовании побочных продуктов, аналогичных соединению **137**.

С высокими выходами проходит образование гидразидов **139** этих кислот; на их основе синтезирован ряд гидразонов **140** (Схема 59). Нитрозирование гидразидов кислот **139** приводит к образованию карбазидов **141**. Азидо-группа соединений **141** весьма подвижна. При продолжительной выдержке при комнатной температуре в растворе спиртов, а в присутствии оснований быстро, происходит образование эфиров фуразанкарбоновых кислот **34**.

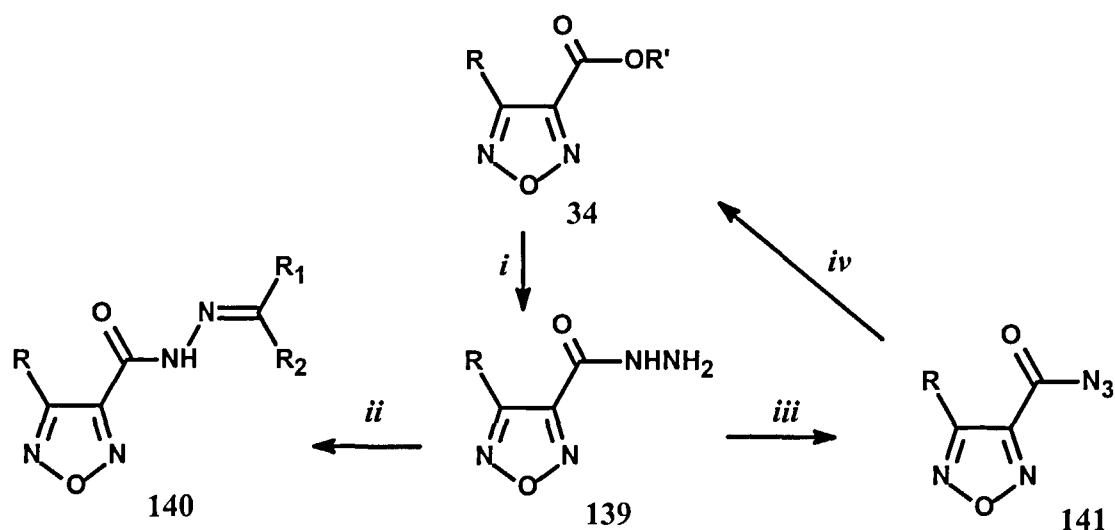


Схема 59. Реагенты и условия: *i*, $\text{N}_2\text{H}_4 \times \text{H}_2\text{O}$, $\text{R'OH/H}_2\text{O}$, 0-30°C; *ii*, альдегид или кетон, $\text{H}_2\text{O/AcOH/HCl}$, ~20°C; *iii*, Pr^tONO , HCl , $\text{H}_2\text{O/CH}_2\text{Cl}_2$, 0-5°C; *iv*, ROH , NEt_3 или NaHCO_3 , ~20°C;

При нагревании в спиртах, как это характерно для большинства карбазидов, происходит перегруппировку Курциуса, а промежуточно образующийся изоцианат

реагирует со спиртом, давая N-(фуразанил)уретан 143. Если же термолиз карбазида проводить в инертном растворителе, можно выделить сам изоцианат (Схема 60).

Изоцианатная группа, связанная с фуразановым циклом, благодаря влиянию последнего, обладает повышенной электрофильностью. В присутствии влаги они быстро превращаются в симметричные мочевины 144. Они реагируют даже со слабо нуклеофильными спиртами, приводя к образованию соответствующих уретанов практически с количественными выходами.

В том случае, когда в образующемся изоцианате присутствует в качестве заместителя R пиррольный цикл, становится возможной внутримолекулярная электрофильная атака изоцианата в α -положение этого цикла, приводя к формированию трициклического соединения 145 (Схема 60).

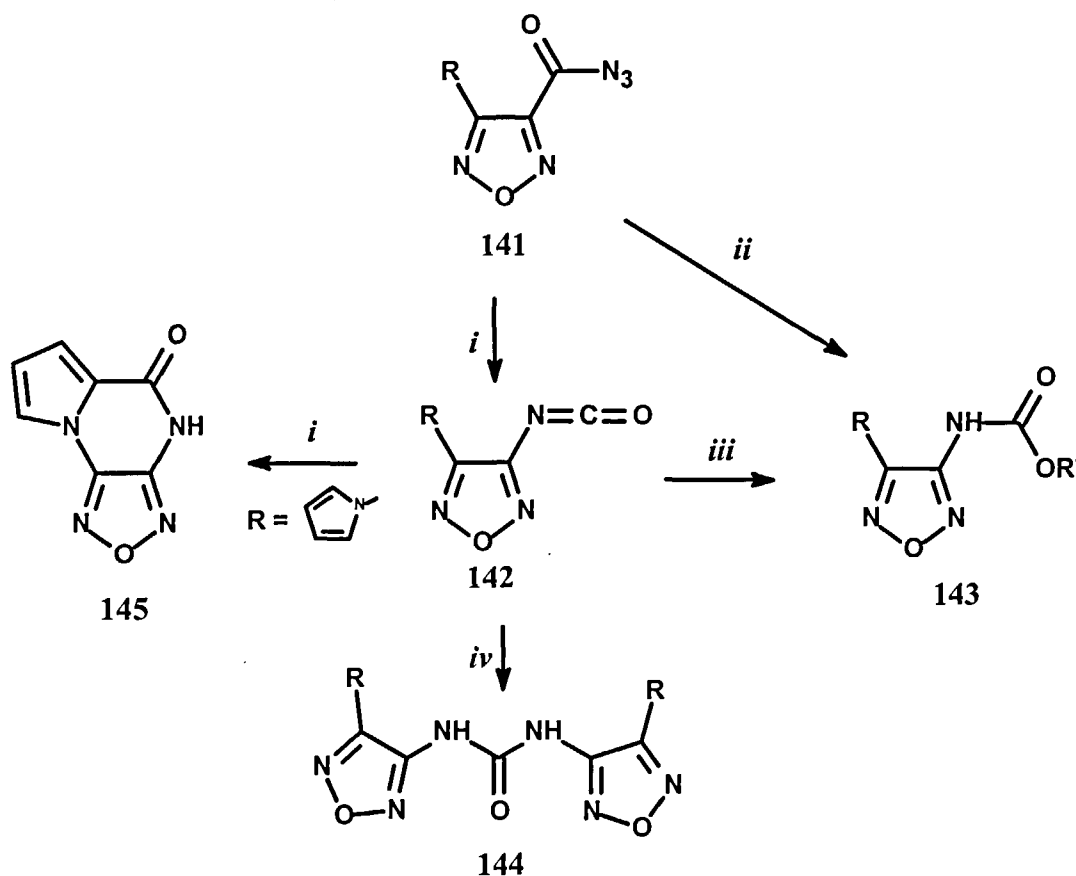


Схема 60. Реагенты и условия: *i*, Δ , дихлорбензол; *ii*, R'OH, кипячение; *iii*, R'OH, 0-20°C; *iv*, CH₂Cl₂/H₂O, ~20°C.

Эфиры 3-метилфуразанкарбоновой кислоты 34 были использованы для синтеза (пирролизидин-1ил)фуразана 146, являющегося никотиноподобным веществом. Для этого

была исследована конденсация эфира кислоты **34** с N-винилпирролидоном в присутствии различных оснований (NaH , $\text{KO}^\text{t}\text{Bu}$, LiNPr^i_2), и последующая рециклизация промежуточного продукта под действием кислотных агентов (HCl , TosOH и др.), приводящая к формированию пирролизидинового цикла (Схема 61). Отработаны условия “one-pot” синтеза этого производного пирролизидина **147**. Изучено восстановление $\text{C}=\text{N}$ связи пирролизидина комплексными гидридами (LiAlH_4 , LiBH_4 , NaBH_4 , $\text{NaBH}(\text{Ac})_3$ и др.) в различных растворителях (спирты и глимы, смеси на их основе). Показано, что на стадии восстановления можно достичь 75% выхода пирролизидина **146** при использовании NaBH_4 в среде 85%-ного изопропанола. Суммарный выход продукта **146** составил около 50%.

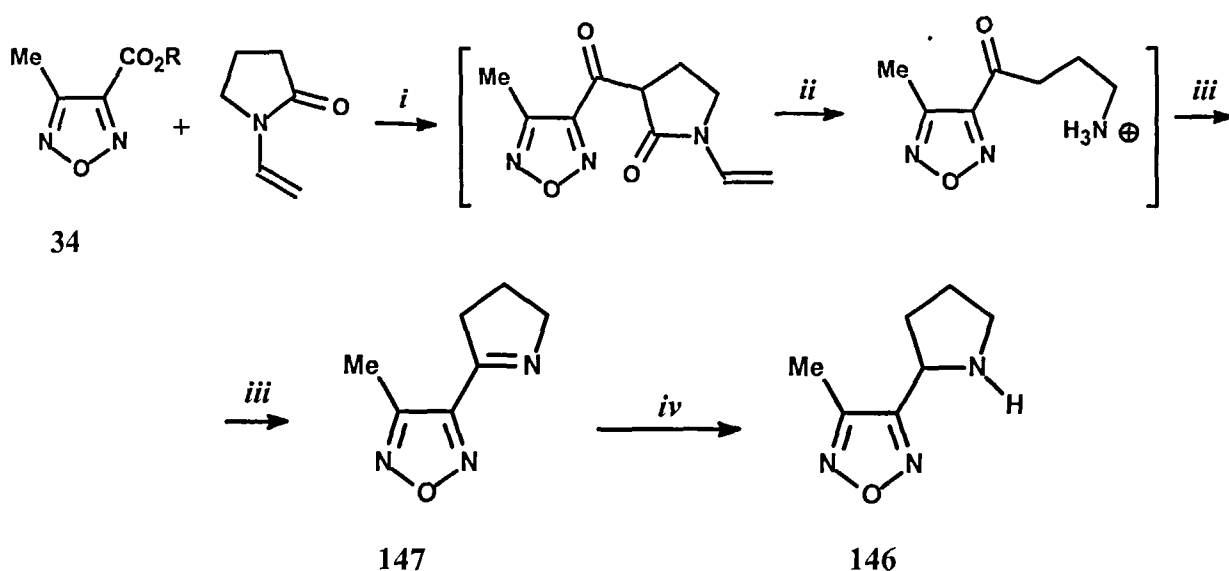


Схема 61. Реагенты и условия: *i*, LiNPr^i_2 /глим; *ii*, кислота/ H_2O , кипячении; *iii*, нейтрализация; *iv*, NaBH_4 , H_2O /изопропанол.

Нами исследовано взаимодействие фуразанкарбоновых кислот с поливалентными производными иода. Показано, что остаток уксусной кислоты в фенилиодозодиацетате может быть замещен остатком фуразанкарбоновой кислоты в обычных (для алкил- и арилкарбоновых кислот) для этого превращения условиях. Однако, это первый пример вовлечения в реакцию переацилирования при атоме иода(III) азолилкарбоновой кислоты. Так, легкое нагревание реагентов в хлорбензоле приводит к выпадению (после охлаждения) аналитически чистого продукта **148** практически с количественным выходом (Схема 62).

Обнаружено, что реакция между фенилиодозодиацетатом и фуразандикарбоновой кислотой **93** приводит к иному результату.

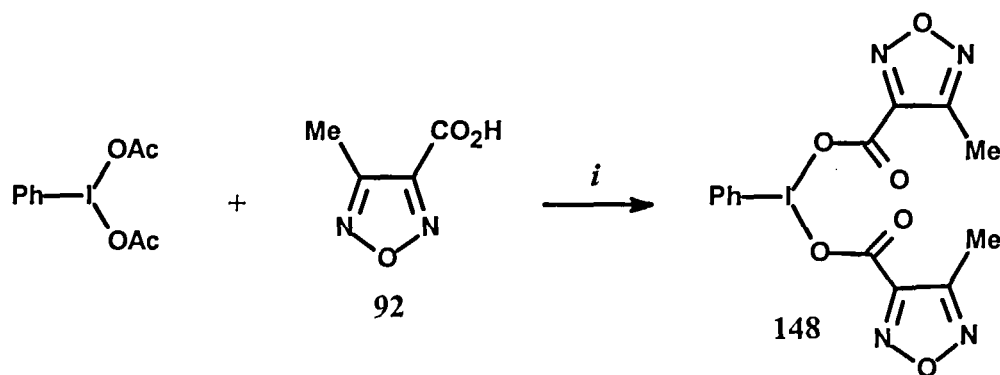


Схема 62. Реагенты и условия: *i*, хлорбензол, 50-70°C.

Так, нагревание этих реагентов сопровождается выделением углекислого газа, а в растворе образуется 3,4-дицианфуроксан 149 (Схема 63). Вероятно, первичным актом этого превращения является образование нестойкого циклического иодзокарбоксилата 150.

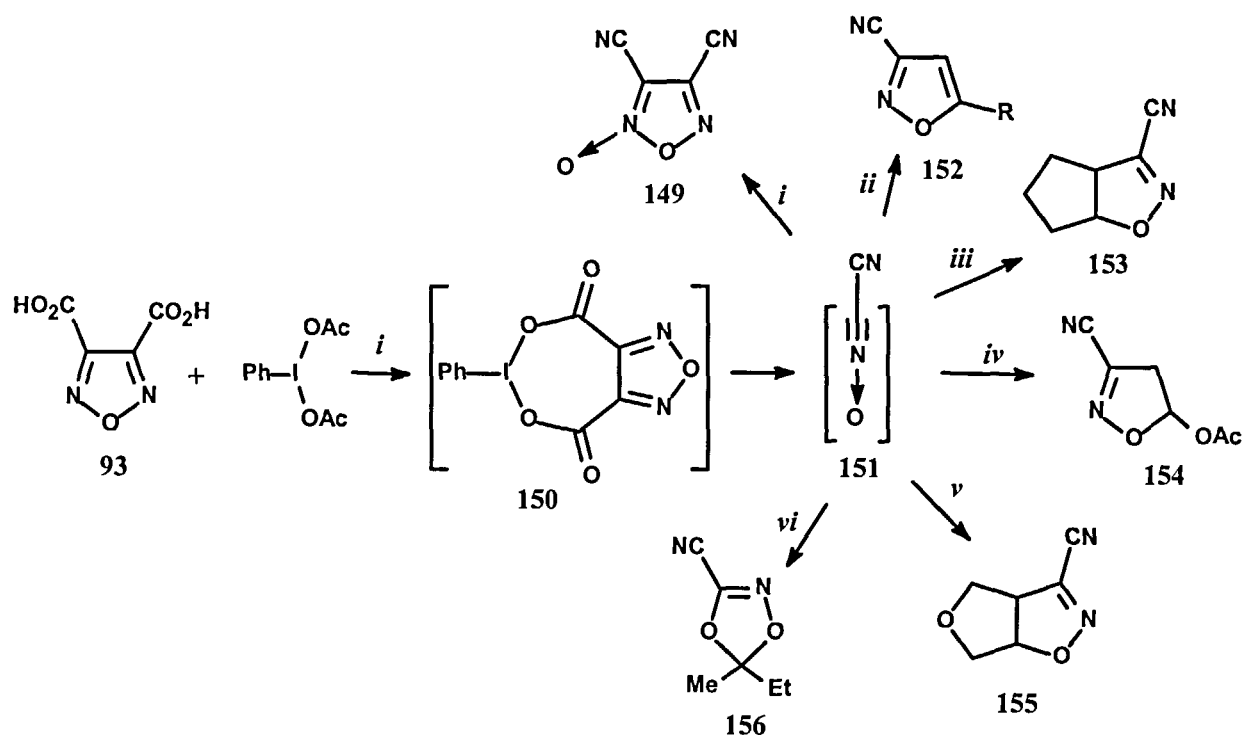


Схема 63. Реагенты и условия: *i*, хлорбензол, 50-70°C; *ii*, R-C≡CH, хлорбензол, 50-70°C;

iii, циклопентен, хлорбензол, 50-70°C; *iv*, винилацетат, хлорбензол, 50-70°C;

v, 2,5-дигидрофуран, хлорбензол, 50-70°C; *vi*, бутан-2он, хлорбензол, 50-70°C.

Как известно, при нагревании или облучении, иодозокарбоксилаты $\text{PhI}(\text{OCOR})_2$ декарбоксилируются, генерируя радикал R. Очевидно, что в случае азолов, такой радикал может стабилизироваться в результате раскрытия цикла и образования нециклического интермедиата с более рациональным распределением электронной плотности. В нашей реакции разрыв цикла привел к образованию монооксида дициана **151**, димеризующегося в фуроксан **149**.

В присутствии соединений, включающих кратные связи, наблюдается образование соответствующих продуктов диполярного присоединения **152-156** (Схема 63). Выходы продуктов, как правило, превышают 70%. Однако, при использовании в качестве диполярофилов монозамещенных ацетиленов, циклоприсоединение осложняется побочными процессами, которые, вероятно, обусловлены реакциями поливалентных производных иода по C-H связи ацетилена. В результате выходы изоксазолов **152** не превышают 45%.

Эта методология оригинальная. Неким аналогом этого процесса, является реакция термического декарбоксилирования соответствующих кислот, которая, однако, протекает при значительно более высоких температурах, что ограничивает ее возможности.

Таким образом, фуразанкарбоновые кислоты могут быть вовлечены как в классические, так и своеобразные превращения, что открывает широкие возможности их использования в органическом синтезе.

III.6. Реакции аминифуразанов (АФ)

[26, 28, 30-32, 92, 93, 100, 102-104, 109-147]

Возможные пути трансформации аминогруппы, связанной с фуразановым циклом, часто определяются природой второго заместителя. Однако, являясь аналогами полинитроанилинов, АФ практически не проявляют свойств, присущих обычным аминам. Прямое алкилирование аминогруппы невозможно. Получить соли из этих аминов в обычных условиях нельзя. Различные аспекты химии и применения аминифуразанов рассмотрены в обзорах [4-10,12-15]. При этом необходимо отметить, что к началу наших работ количество публикаций, посвященных исследованию реакционной способности аминифуразанов, не превышало и пяти десятков (это за более чем столетнюю историю химии фуразанов). Сведения о возможности вовлечения АФ в реакции, типичные для (гетеро)ариламинов, ограничиваются лишь узким кругом превращений.

III.6.1. Реакции с образованием N-C-связи.

Согласно литературным данным это наиболее изученный и часто применяемый для модификации аминифуразанов тип реакций. Наибольшее число публикаций связано с реакциями АФ с карбонильными соединениями и их аналогами [5,15].

III.6.1.1. Ацилирование и схожие реакции.

Аминогруппа при фуразановом цикле легко ацилируется. При этом, в зависимости от условий могут получаться как *N*-моно-, так и *N,N*-диацилпроизводные.

Исследование показало, что селективное моно-ацилирование проходит в кислой среде (Схема 64). Легкое нагревание аминифуразанов с ангидридами или хлорангидридами кислот в отсутствие основания, или же кипячение в кислоте (обычно применимо для AlkCO_2H), позволяет получить моноацилированные продукт с выходом 65-85%. В этих условиях ацилируются обе аминогруппы 3,4-диаминофуразана **76**, давая симметричное *N,N'*-диацильное производное. Попытки ввести в соединение **76** лишь одну ацильную группу удаются лишь в редких случаях; даже при эквимольном соотношении реагентов, как правило, образуется смесь исходного амина и продуктов моно- и диацилирования.

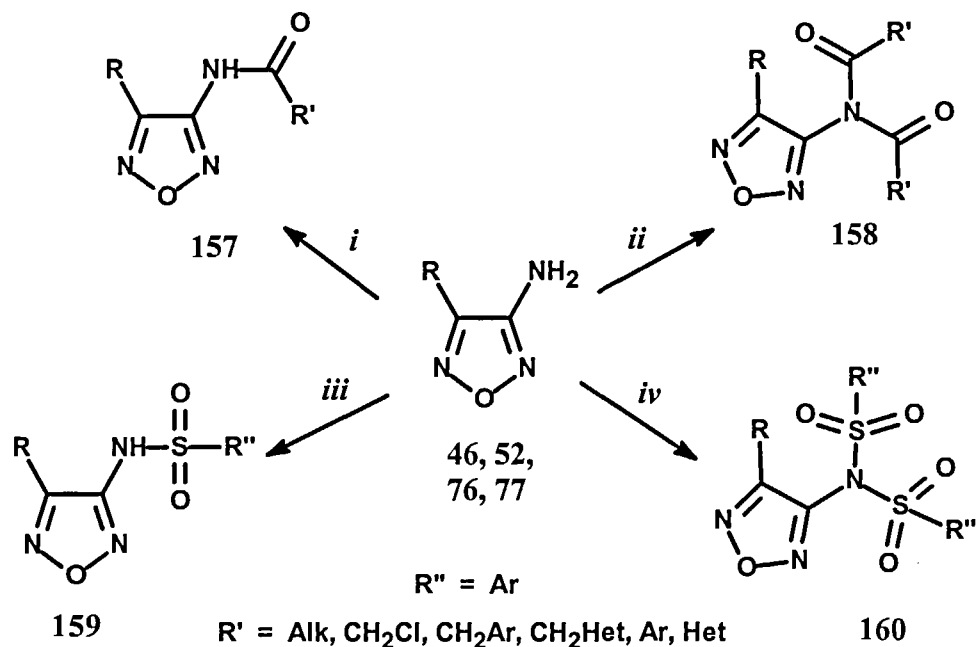


Схема 64. Реагенты и условия: *i*, $\text{R}'\text{COCl}/20^\circ\text{C}$ или $(\text{R}'\text{CO})_2\text{O}/50-70^\circ\text{C}$;
ii, $\text{R}'\text{COCl}$, NEt_3 или NaOH , $20-50^\circ\text{C}$; *iii*, $\text{R}'\text{SO}_2\text{Cl}$, CHCl_3 или бензол, кипячение;
iv, $\text{R}'\text{SO}_2\text{Cl}$, NEt_3 или пиридин, NaOH , кипячение.

Проведение реакции в присутствии оснований (NEt_3 , пиридин, NaOH , Na_2CO_3 , K_2CO_3 и др.) при избытке ацилирующего реагента способствует процессу *N,N*-диацелирования, давая соответствующие производные **158** с выходами 60-70%. Как моно-, так и *N,N*-диацелирование легко проходят независимо от природы заместителя R' . В то же время, электроно-акцепторные заместители R в аминифуразане затрудняют реакцию и осложняют выделение продукта. Так, при $\text{R} = \text{NO}_2$, ацильные производные если и образуются, то столь легко гидролизуются, что лишь в редких случаях их удастся получить в чистом виде.

Аналогичные закономерности были отмечены и при синтезе сульфамидов из АФ (Схема 64). При этом, реакцию целесообразно проводить в среде органического растворителя. Для получения моносulfамидов хорошие результаты (выход 75-85%) получаются в среде хлорорганических растворителей или бензола. Двойное сульфирование (выход 70-90%) легко протекает в среде триэтиламина или пиридина.

При кипячении соединений **157-160** в подкисленной водно-спиртовой среде они разрушаются, давая исходные аминифуразаны.

Простота получения соединений **157-160**, а также легкость удаления *N*-ацильных и *N*-сульфогруппировок позволяет рассматривать их как удобные защитные группы при целенаправленной модификации аминифурананов.

III.6.1.2. Алкилирование аминифурананов.

В то время, как прямое алкилирование аминифурананов обычно не реализуется, *N*-ацил- **157** и *N*-сульфоаминофурананы **159** легко могут быть проалкилированы в щелочной среде (Схема 65). Выход продуктов алкилирования из ациламинов **157** составляет 45-55%, тогда как из сульфамидов – 60-70%. Более эффективно алкилирование может быть проведено в условиях межфазного катализа (ТЕБАХ, бензол/Н₂О). При этом выходы продуктов повышаются на 5-10%. Последующий кислотный гидролиз соединений **161** и **162** приводит к образованию вторичного амина **163** с выходом 67-78%.

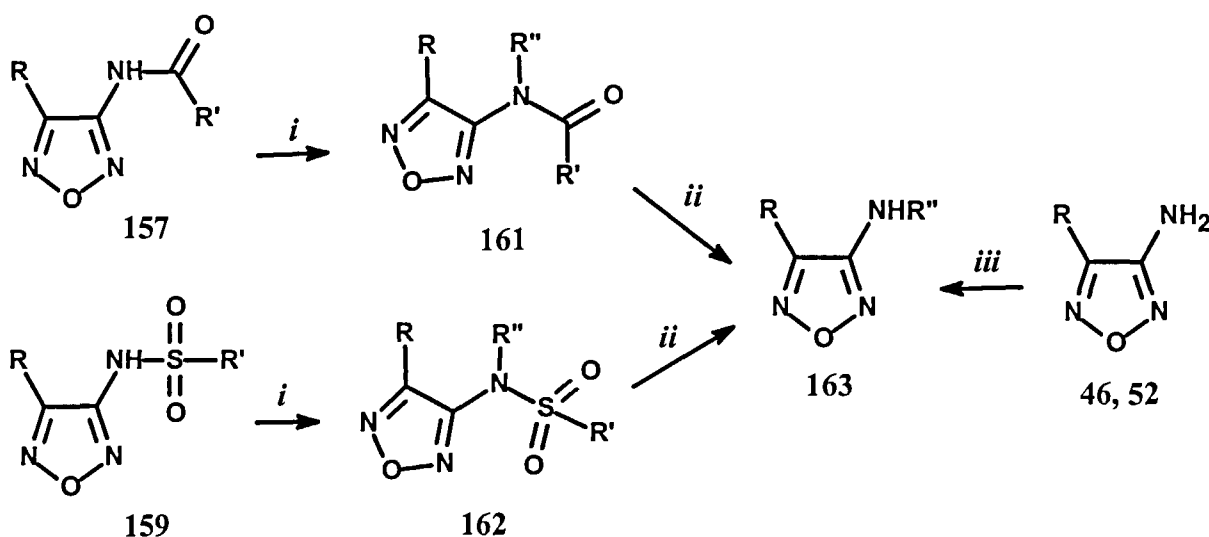


Схема 65. Реагенты и условия: *i*, R''Hal/Na₂CO₃/ДМФА/70-90°C или

R''Hal/Na₂CO₃/ТЕБАХ/бензол/Н₂О;

ii, MeОН или EtОН, Н₂О/НCl или Н₂О/НBr, 40-50°C;

iii, а) BuLi, глим/пептан, -55°C→0°C, б) R''Hal, 0°C→50°C;

Альтернативный способ *N*-алкилирования АФ заключается с их предварительном металлизировании и последующей обработке промежуточных *N*-Li-производных алкилгалогенидом (Схема 65). Несмотря на то, что для реализации этого способа необходимы более «капризные» условия (абсолютные растворители, низкие температуры, полное исключение присутствия Н₂О), он пригоден для получения более широкого круга

вторичных аминов. Более того, промежуточные N-Li-производные способны реагировать не только с алкилирующими, но и (гетеро)арилирующими реагентами.

Необходимо отметить, что представленные на схеме 65 методы синтеза вторичных аминифуранов эффективны лишь для получения соединений не содержащих электроноакцепторных заместителей R.

III.6.1.3. Реакции АФ с гетерокумуленами.

Аминифураны довольно инертны по отношению к гетерокумуленам; взаимодействие фиксируется лишь при повышенной температуре, как правило, при сплавлении АФ с арилизоцианатом. При этом, однако, лишь узкий круг АФ не содержащих электронно-акцепторных групп дает целевые мочевины **164** (Схема 66) с приемлемыми выходами (до ~60%). В большинстве случаев реакция сопровождается побочными процессами, приводя к сложной смеси веществ, затрудняя или даже препятствуя выделению нужного продукта.

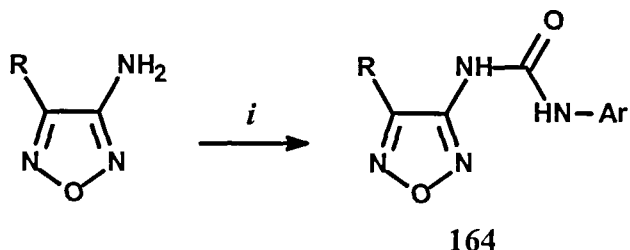


Схема 66. Реагенты и условия: *i*, ArNCO, сплавление.

Совместно с В.А. Дороховым и Э.Г. Шаговой было показано, что нагревание АФ с трибутилбором сопровождается борилированием аминогруппы, связанной с фурановым циклом. Образующиеся при этом реакционноспособные интермедиаты **165**, в мягких условиях взаимодействующих с гетерокумуленами, такими как изоцианаты и карбодиимиды и, давая соответствующие мочевины **164** и гианидины **166** с выходами около 80% (Схема 67).

Иначе реакция проходит с такими гетерокумуленами, как изоцианаты (Схема 67). Образующиеся при реакции интермедиатов **165** с изотиоцианатами производные тиомочевин **167** в условиях реакции претерпевают перегруппировку, сопровождающуюся раскрытием фуранового цикла и образованием нового гетероцикла – 1,2,4-тиадиазола. В результате были выделены оксимы 3-ацил-1,2,4-тиадиазола **168** с выходами 64-72%. Перегруппировки такого типа не борилированных аминифуранов проходят лишь в жестких условиях [4,9,10,15].

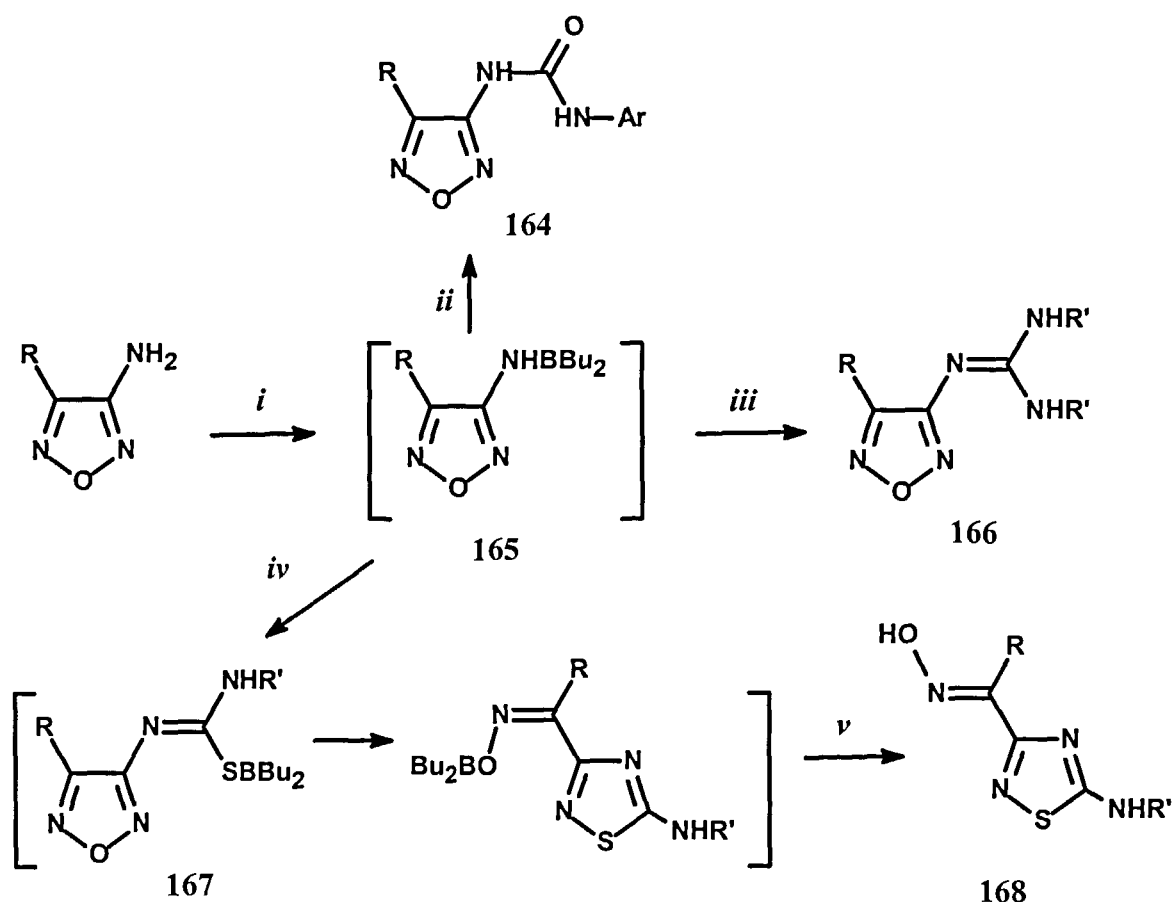


Схема 67. Реагенты и условия: *i*, VBu_3 , толуол;
ii, а) ArNCO , толуол, 20°C , б) MeOH , 20°C ;
iii, $\text{R}'\text{-N}=\text{C}=\text{N-R}'$, толуол, 20°C , б) MeOH , 20°C ;
iv, а) $\text{R}'\text{NCS}$, толуол, 20°C , б) MeOH , 20°C .

Реакция, несомненно, имеет большой синтетический потенциал. Отметим, что ранее для всех групп соединений, которые могут быть получены по схеме 67, указывалась возможность использования в качестве биологически-активных соединений. Однако ранее предлагавшиеся методы их получения были крайне трудоемки и не эффективны.

III.6.1.4. Трансформация аминогруппы в карбиминные группировки.

Нами показано, что амидины 169 легко получают из аминифуранов при действии системы ДМФА- POCl_3 или ацетата диметилформамида (Схема 68). Реакция эффективна для аминифуранов, содержащих как донорные, так и акцепторные заместители R. Выходы продуктов составляют 70-88%. Амидиновая группировка является хорошей защитной группой для аминогруппы при фурановом цикле; при обработке этих амидинов разбавленными кислотами количественно регенерируются исходные АФ.

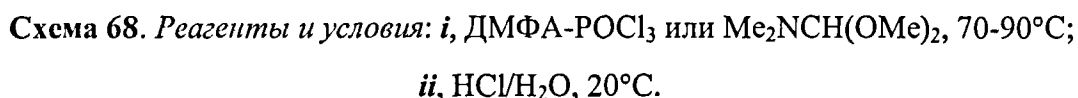


Схема 69. Реагенты и условия: *i*, CCl_4 , AlCl_3 или хлоралюминатная ионная жидкость, 70-90°C; *ii*, *O*- или *N*-нуклеофил, 20°C.

Атом хлора и дихлоримидах легко замещается при действии таких нуклеофилов, как амины, спирты и фенолы. При этом обычно получают продукты дизамещения **172**. Лишь при действии слабых или стерически затрудненных нуклеофилов были выделены продукты моно-замещения.

Высокая подвижность атомов хлора в соединениях **170** предоставляет широкие возможности для модификации производных фуразана.

III.6.1.5. Синтез (пиррол-1-ил)фуразанов и некоторые их реакции.

Пиррольный цикл входит в состав большого числа молекул природных соединений, таких как различные ферменты, антибиотики и др. Это служит стимулом к поиску новых биологически активных соединений среди синтетических производных пиррола. В частности, *N*-замещенные пирролы являются важными синтонами при синтезе фармакологически интересных веществ [149-152].

Один из привлекательных путей синтеза *N*-замещенных пирролов заключается в конденсации первичных аминов с 2,5-диметокситетрагидрофураном (DMT) (реакция Клаусон-Кааса [153]). Согласно литературным данным успех этой реакции определяется свойствами используемого амина; не всегда удается получить желаемое соединение [154]. Наиболее успешно она применяется для синтеза *N*-алкил и арилпирролов [155,156]. Отметим, что при этом используются амины, проявляющие основной характер. Однако, как уже указывалась выше, отличительной особенностью фуразанового цикла является его значительная электроноакцепторность. Как следствие, пониженная электронная плотность на аминогруппе, связанной с фуразановым циклом, обуславливает крайне низкую основность аминифуразанов.

Однако мы нашли что 3-амино-4-*R*-фуразаны, включающие как донорные, так и акцепторные заместители легко реагируют с DMT при кратковременном кипячении в уксусной кислоте давая целевые 3-*R*-4-(пиррол-1-ил)фуразаны **173** (Схема 70) с выходами 50-75%.

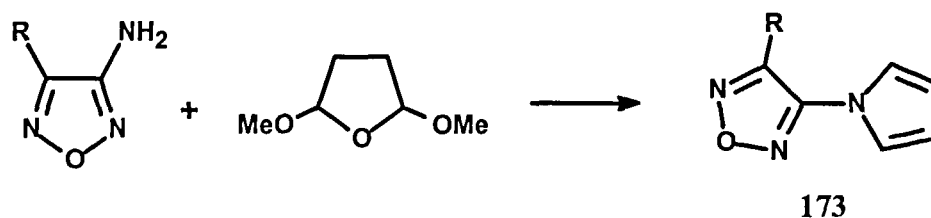


Схема 70. Реагенты и условия: *i*, AcOH, 70-90°C.

3-Амино-4-нитрофуразан в аналогичных условиях дает желаемый продукт **173** ($R = NO_2$) лишь с выходом 8,3%. Увеличение продолжительности кипячения до 1 ч позволяет повысить его выход до 15,5%. Однако дальнейшее увеличение времени кипячения до 2 часов приводит к снижению выхода до 12%. Замена уксусной кислоты на трифторуксусную, или 5% водную соляную кислоту приводит к образованию лишь следовых количеств пиррола **173** ($R = NO_2$). Вероятно, низкий выход этого соединения вызван побочными окислительными процессами, провоцируемыми нитрогруппой.

При реакции 3,4-диаминофуразана **76** с DMT можно было ожидать образования соответствующих моно- и ди(пирролил)фуразанов. Однако, несмотря на широкое варьирование условий реакции (соотношение реагентов, температура, время, замена $AcOH$ на CF_3CO_2H) получалась сложная смесь продуктов (по данным ТСХ), из которой не удалось выделить индивидуальных соединений. Аналогичная картина наблюдается и при реакции DMT с другими соединениями, включающие два аминофуразанильных фрагмента.

В тоже время, кипячение N-формиламинофуразана **157** с DMT в присутствии $AcOH$ приводит к образованию смеси формильного производного **173m** и дипиррола **173n** (Схема 71) с невысокими выходами. Эти продукты были выделены из реакционной смеси хроматографически.

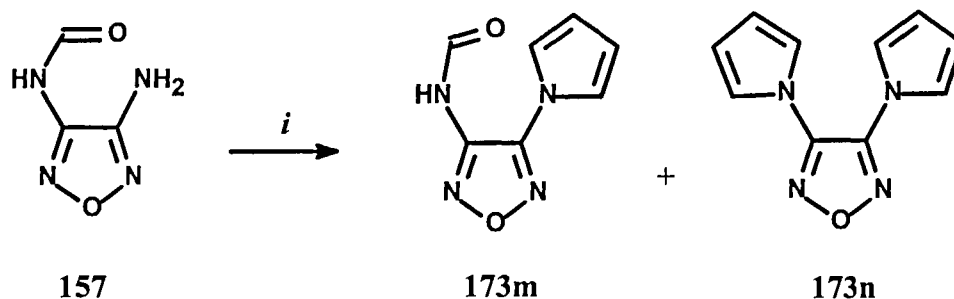


Схема 71. Реагенты и условия: *i*, $AcOH$, 70-90°C.

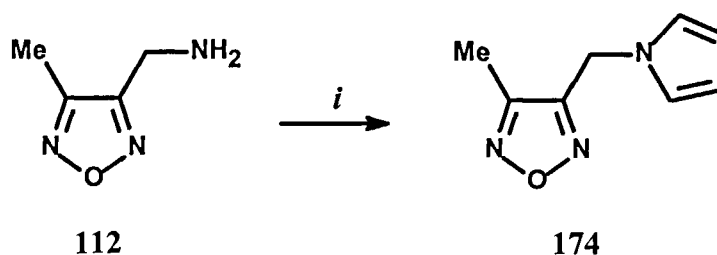


Схема 72. Реагенты и условия: *i*, $AcOH$, 70-90°C.

Влияние фуразанового цикла столь велико, что аналог соединения **46**, в котором аминогруппа и гетероцикл разделены метиленовым звеном, такой как 3-(аминометил)-4-метилфуразан **112**, реагирует с DMT в тех же условиях, давая пиррол **174** с выходом 70% (Схема 72).

Введение заместителей в пиррольный цикл широко используется для коррекции свойств образующихся молекул.

Известно, что пиррол и его *N*-замещенные производные легко бромруются. Все атомы водорода пиррольного цикла быстро замещаются атомами брома; лишь при пониженной температуре и недостатке бромлирующего агента удастся получить продукты частичного замещения [157-159]. Столь же легко обычно образуются 2,3,4,5-тетрахлор-1-*R*-пирролы [157].

Мы исследовали реакцию 3-метил-4-(пиррол-1-ил)фуразана **173a** с *N*-бромсукцинимидом (NBS) (4 и более молей) в среде глима (Схема 73). Оказалось, что реакция останавливается на введении лишь трех атомов брома в пиррольный цикл. Если реакцию начать при -30°C, а затем повысить температуру до комнатной, 3-метил-4-(2,3,5-трибромпиррол-1-ил)фуразан **175** может быть выделен с выходом ~82%. Если же смешение реагентов осуществить при 20°C, или же проводить реакцию при более высокой температуре, выход соединения **175** снижается и наблюдается значительное осмоление.

Необходимо также отметить, что, по литературным данным [15], метильная группа при фуразановом цикле при действии NBS может быть превращена в бромметильную. Однако ни в одном из опытов нами не было зафиксировано бромирование метильной группы соединения **173a**.

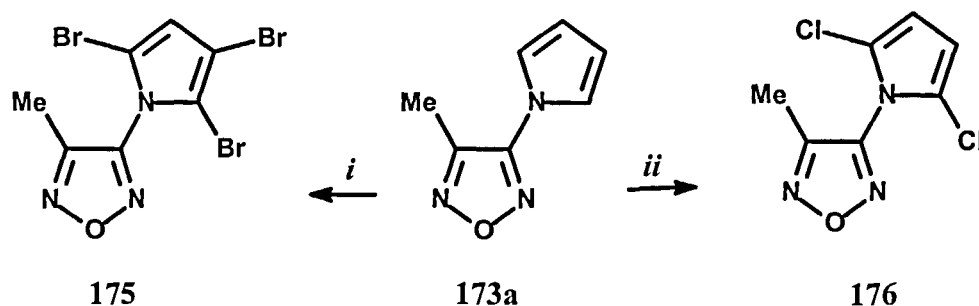


Схема 73. Реагенты и условия: *i*, NBS, глим, -30→20°C; *ii*, NCS, MeCN, -30→20°C.

В то время, как бромирование позволяет ввести три атома галогена в пиррольный цикл, хлорирование проходит еще менее эффективно. Так, обработка соединения **1**

четырьмя молями N-хлорсукцинимидом (NCS) в глицерине или ТГФ приводит к образованию продукта дизамещения. 2,5-Дихлорпиррол **176** был получен с выходом 75-78% (Схема 73). Как и в предыдущем случае образуется лишь один изомер.

Пиррольный цикл легко подвергается электрофильному нитрованию; может быть введено от одной до четырех нитрогрупп [160].

Мы нашли, что обработка соединения **173a** азотной кислотой в уксусном ангидриде при -5°C приводит к образованию двух изомерных мононитропродуктов. Хроматографическое разделение реакционной массы дало 21.4% изомера **177a** и 8% изомера **177b** (Схема 74). Основная часть исходного соединения **173a** осмоляется в процессе реакции. Весьма характеристичным для этих изомеров является значительное различие химических сдвигов в спектре ЯМР ^{14}N ; для 2-изомера **177a** $\delta^{14}\text{N}$ составляет -27.6 м.д., тогда как для 3-нитропроизводного **177b** $\delta^{14}\text{N} = -18.7$ м.д.. Этот факт может использоваться в аналитических целях.

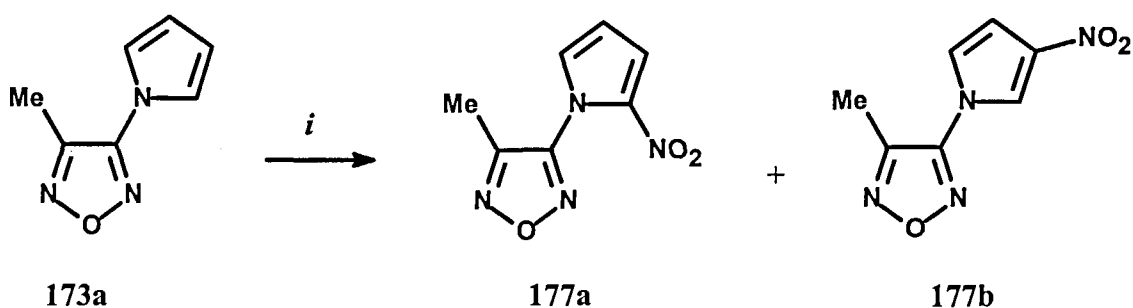


Схема 74. Реагенты и условия: *i*, $\text{HNO}_3/\text{Ac}_2\text{O}$, $-5 \rightarrow 20^{\circ}\text{C}$.

Введение второй нитрогруппы в соединение **177a** было осуществлено смесью азотной кислоты с трифторуксусным ангидридом при -30°C . В этом случае также образуется два изомера; 2,5-динитропиррол **178a** был выделен с выходом 19%, а 2,3-изомер **178b** с ~24% выходом (Схема 75). Интересно, что аналогичное нитрование другого моно-нитроизомера **177b** приводит к образованию лишь одного динитросоединения – 2,3-изомера **178b**, с выходом около 70%.

Ни один из моно-нитроизомеров **177** не галогенируется ни NCS, ни NBS в ТГФ при комнатной температуре; при повышенной температуре наблюдается осмоление реакционной массы.

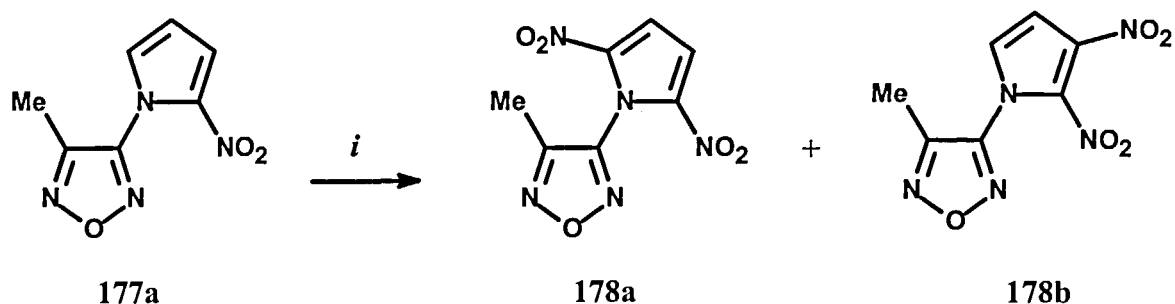


Схема 75. Реагенты и условия: *i*, HNO₃/(CF₃CO)₂O, -30→20°C.

Формилирование пирролов эффективно проходит при действии комплекса хлорокиси фосфора с ДМФА в условиях реакции Вильсмайера-Хаака. Реакция обычно дает смесь двух изомерных формилных производных с преобладанием 2-изомера [155]. Нагревание смеси соединения 173а с комплексом Вильсмайера в хлороформе 3.5 часа приводит к значительному осмолению реакционной массы. Однако единственным продуктом этой реакции является 3-метил-4-(3-формилпиррол-1-ил)фуразан 179 (Схема 76). Хроматографическая очистка дала соединение 179 с выходом 30%.

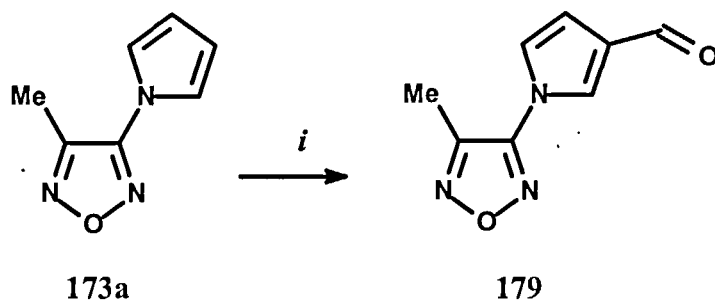


Схема 76. Реагенты и условия: *i*, ДМФА/POCl₃/CHCl₃, кипячение.

Таким образом, показано, что аминогруппа при фуразановом цикле может быть тем центром, на основе которого может быть сконструирован пиррольный цикл. Хотя реакционная способность пиррольного цикла, содержащего при атоме азота фуразанильный заместитель, несколько понижена, очевидно, традиционные реакции могут быть использованы для его модификации. Возможность конструирования молекул, включающих одновременно электроноакцепторный фуразановый и электродонорный пиррольный циклы, может стать ключом к синтезу новых биологически активных соединений.

III.6.1.6. Реакции 3,4-диаминофуразана с дикарбонильными соединениями.

Способность обеих аминогрупп 3,4-диаминофуразана **76** реагировать с карбонильными соединениями широко используется при синтезе фуразано-аннелированных гетероциклов, таких как фуразанопиразины и фуразанодиазепины [5,13,15,16]. Анализ литературных данных показал, что применение в ряде синтезов условия, идентичные тем, которые используются для аналогичных циклизаций *орто*-фенилендиамин, позволяют получить аннелированные фуразаны лишь с посредственными выходами.

Нами проведено изучение влияния кислотности среды и типа кислоты (HCl, HBr, HClO₄, H₂SO₄, TosOH, H₃PO₄, AcOH, Me₄NBr, Me₄NClO₄, LiClO₄, Mg(ClO₄)₂, BF₃-эфират), растворителя (спирты и их смеси с H₂O, CH₂Cl₂, CHCl₃) и температуры (от 0°C до кипения) на конденсацию амина **76** с α-дикарбонильными соединениями (Схема 77, метод А). Показано, что для успешного протекания процесса достаточно каталитических количеств кислоты. Более того, увеличение содержания протонсодержащей кислоты в реакционной смеси, как правило, снижает выход продукта конденсации. Весьма эффективным оказалось применение в качестве катализаторов при синтезе соединений **180** кислот Льюиса, таких как бромиды четвертичных аммонийных солей.

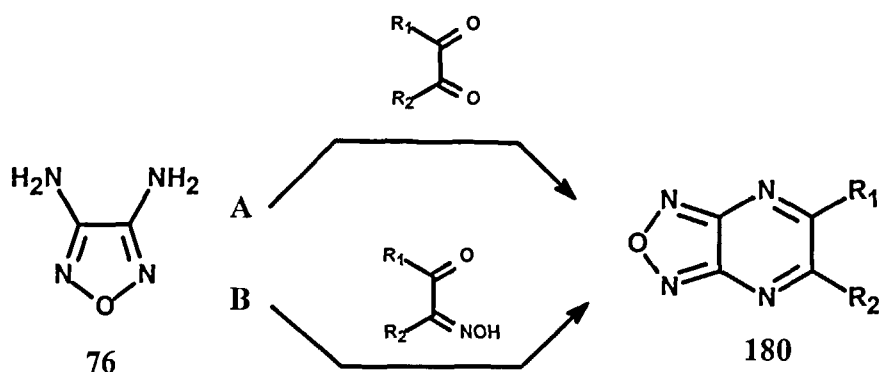


Схема 77. Реагенты и условия: *i*, органический растворитель или его смесь с H₂O, Катализатор - [H⁺], кипячение.

Поскольку ассортимент коммерчески доступных α-дикарбонильных соединений не велик, нами были предприняты исследования возможности использования в реакциях этого типа их более доступных аналогов. Выше (см., например, схему 2) сообщалось, что в качестве «заменителей» α-дикарбонильных соединений могут быть использованы α-гидроксиминокетоны. Действительно, оказалось, что конденсацию ДАФ с этими

соединениями (Схема 77, метод В) в присутствии не менее чем эквимольного количества сильной кислоты (для связывания выделяющегося гидросиламина) приводит к образованию целевых продуктов **180** с выходами 65-85%.

Изучена также конденсация амина **76** с 1,3-диальдегидами и их эквивалентами. Нами показано, что для синтеза фуразанодиазепинов **181** могут быть использованы как сами 1,3-диальдегиды (Схема 78, метод А), так и такие их производные, как енамины (метод В) и винамидиниевые соли (метод С). Было изучено влияние различных факторов (аналогично тем, которые исследовались при оптимизации реакций схемы 77) на выход продукта конденсации. Оказалось, что при синтезе Diazepin **181** предпочтительно использование как минимум эквимольного количества кислотного компонента. Применение сильных кислот приводит к снижению выхода. Как и при синтезе фуразанопиразинов **180**, протонирование реакции конденсации четвертичными аммонийными солями оказалось наиболее эффективным.

Необходимо отметить, что если конденсацию амина **76** с 1,3-диальдегидами и их эквивалентами проводить в присутствии солей переходных металлов, т.е. в условиях темплатной конденсации, происходит образование макроциклических внутрикомплексных соединений **182** (Схема 78). Металл в этих соединениях связан очень прочно; попытки выделить из комплексов индивидуальный макроцикл стандартными методами оказались безуспешны.

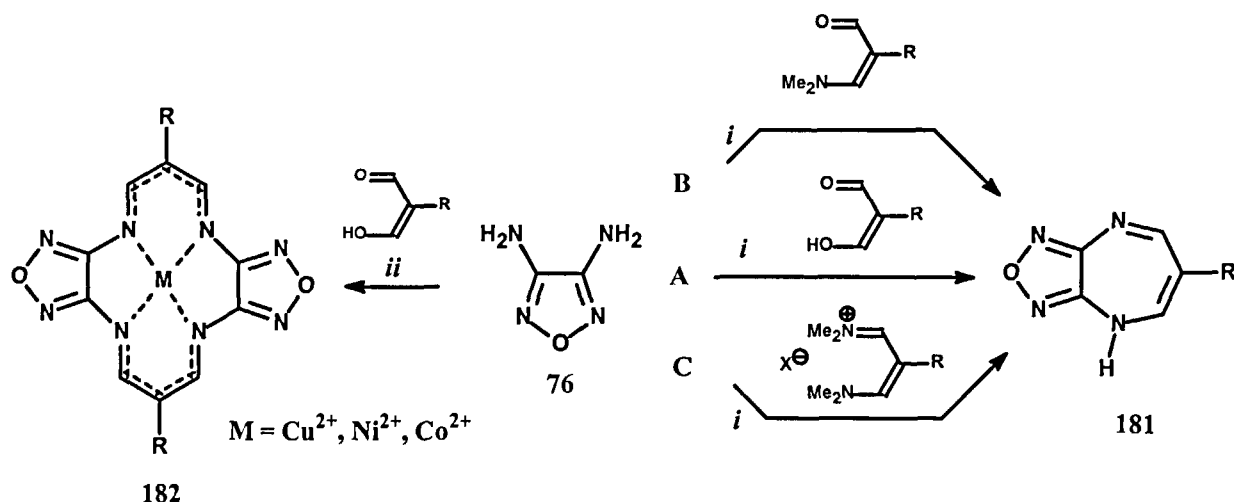


Схема 78. Реагенты и условия: *i*, органический растворитель или его смесь с H₂O, Катализатор - [H⁺], кипячение; *ii*, соль переходного металла, органический растворитель или его смесь с H₂O.

Как видно из схем 77 и 78 конденсация амина 76 с 1,2- и 1,3-дикарбонильными соединениями является эффективным инструментом для синтеза конденсированных фуранов.

III.6.1.7. Реакции 3-амино-4-цианофуразана с метиленактивными соединениями.

Метиленактивные β -дикарбонильные соединения легко присоединяются по нитрильной группе 3-амино-4-цианофуразана 183 в присутствии ацетилацетоната никеля с образованием енаминофуранов 184 (Схема 79). Реакция отличается высокой региоселективностью; альтернативная конденсация с участием аминогруппы, аналогично тому, как это обычно происходит при взаимодействии аминифуранов с различными карбонильными соединениями, с образованием енаминов 185, в данных условиях не происходит.

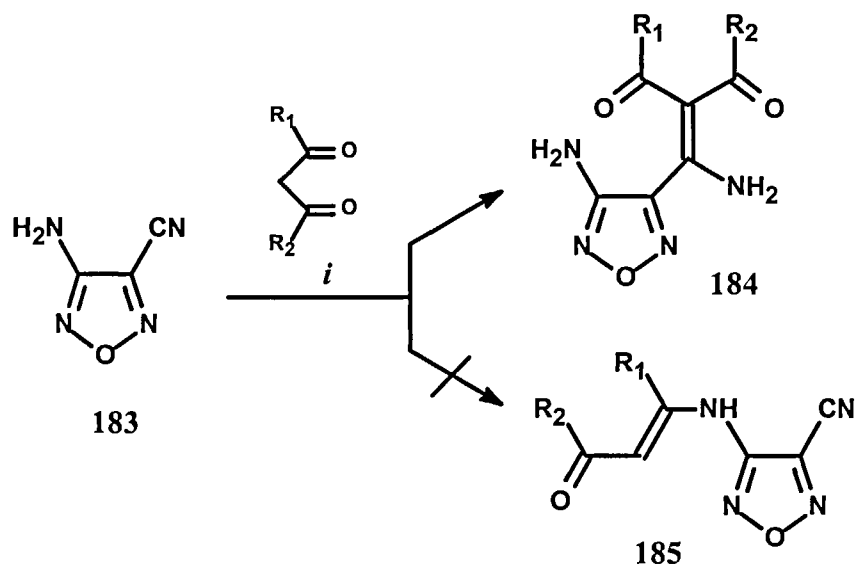


Схема 79. Реагенты и условия: *i*, CH₂Cl₂, 20°C, катализатор -Ni(асас)₂.

При комнатной температуре для полного завершения реакции требуется около 2 часов. Проведение реакции в кипящем CH₂Cl₂ резко сокращается время превращения исходных соединений. Однако, при этом образующийся енаминоны 184 частично циклизуются в соответствующие фуразано[3.4-с]пиридины 186 (см. схему 80); получаемая смесь продуктов может быть разделена лишь с использованием хроматографии. Следует отметить, что взаимодействие нитрила 183 с β -дикетонами также может протекать и с ацетатом натрия в водно-метанольном растворе. В этом случае, однако, для полной конверсии реагентов требуется длительное нагревание при 50-60°C; процесс

сопровождается образованием ряда побочных продуктов, сильно осложняющих выделение и очистку енаминонов **184**.

Ацетилацетонат никеля также эффективно катализирует реакцию нитрила **183** с β -кетозфирами. Так, взаимодействие с ацетоуксусным эфиром в присутствии $\text{Ni}(\text{acac})_2$ быстро протекает в CH_2Cl_2 . Причем, уже при комнатной температуре значительная часть образующегося енаминона **184** подвергается внутримолекулярной циклоконденсации, давая фуразанопиридин **186**. По прошествии 10 часов (время, которое необходимо для полного расходования исходного нитрила **183**) в реакционной смеси содержится примерно равное количество продуктов **184** и **186**. При проведении реакции при нагревании доля енаминона **184** в реакционной смеси убывает.

Аддукты **184** при нагревании в спирте с уксусной кислоты подвергаются внутримолекулярной циклизации, давая с высоким выходом (80-95%) производные фуразано[3.4-b]пиридина **186** (схема 80).

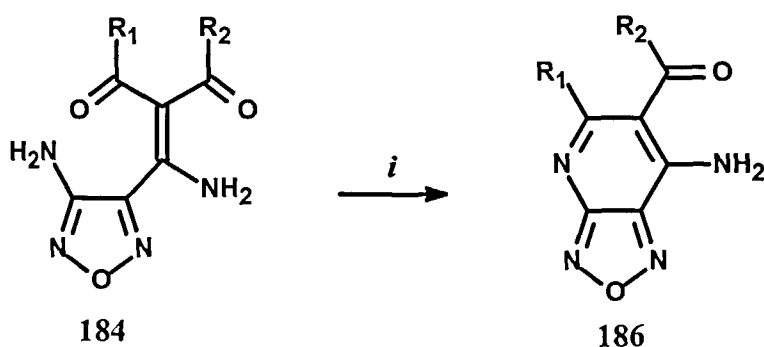


Схема 80. Реагенты и условия: *i*, EtOH/AcOH, 60-80°C.

Несимметричные енаминоны **184** дают единственный продукт конденсации. Так, если $R_1 = \text{Ph}$, а $R_2 = \text{Me}$, то образуется лишь продукт **186** с расположением, соответствующем используемой нумерации. Региоселективным процессом является также внутримолекулярная циклизация енаминоноэфиров **184** ($R_2 = \text{OEt}$). Нагревание этих соединений в присутствии уксусной кислоты сопровождается конденсацией карбонила ацильной группировки с аминогруппой при фуразановом цикле и приводит к эфирам фуразано[3.4-b]пиридинкарбоновых кислот **186** ($R_2 = \text{OEt}$). Продуктов, которые могли бы образоваться при участии в реакции этоксикарбонильной группы не обнаружено.

Необходимо отметить, что вовлечение в реакцию как аминогруппы, так и соседней с ней нитрильной группы при фуразановом цикле является наиболее эффективным методом синтеза фуразано[3.4-b]пиридинов.

Таким образом, реакции АФ, протекающие без изменения степени окисления атома азота аминогруппы, весьма разнообразны и могут быть использованы для конструирования как линейных, так и полициклических производных фуразана.

III.6.2. Окисление аминифуранов.

Окисление органических аминов играет важную роль, как в органической, так и биорганической химии. Различные аспекты химии, а также использования реакции окисления аминов подробно рассмотрены в ряде обзоров [5,12,15,160]. В то время, как одноэлектронные окислители обычно селективно превращают (гетеро)ароматические амины в соответствующие азо-производные, результат реакции этих аминов с двухэлектронными окислителями зависит от многих факторов. Общепринятая схема окисления аминов двухэлектронными окислителями состоит из цепочки последовательных актов, и, в зависимости от условий и природы заместителя R, может давать продукты различной степени окисления, а именно, гидроксиламино-, нитрозо-, азо-, азокси и нитропроизводные (Схема 81).

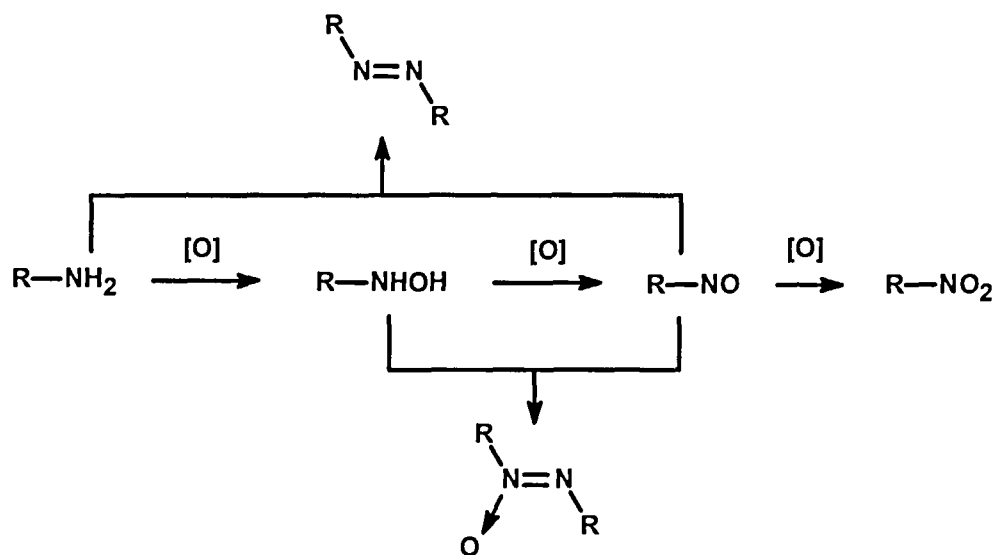


Схема 81. Общая схема окисления аминов.

В зависимости от строения органического остатка, с которым связана аминогруппа, окисление протекает с разной степенью легкости и, в некоторых случаях, может быть остановлено на образовании продукта той или иной степени окисления. Разработка

способов целенаправленного синтеза продукта определенной степени окисления представляет сложную и крайне актуальную задачу.

В настоящей работе мы опирались на результаты многолетних исследований в области окисления слабоосновных аминов, проводимых в нашей лаборатории. На узком круге аминифуранов ранее было показано, что окисления АФ до *нитро*фуранов можно добиться с помощью смесей на основе пероксида водорода (концентрация от 30 до 95%), серной кислоты и вольфрамата натрия (Схема 82). Выход продукта и условия реакции сильно зависят от состава окислительной смеси и заместителя R в аминифуране.

Несмотря на то, что АФ по основности схожи с нитроанилинами, при окислении они ведут себя поразному. Оказалось, что в противоположность представлениям, сложившимся при разработке способов окисления полинитроанилинов до полинитробензолов [161] о необходимости большого количества серной кислоты в реакционной среде, для окисления АФ требуются окислительные смеси с пониженным ее содержанием. Проблемы управления селективностью реакции окисления были решены нами в результате ее детального исследования.

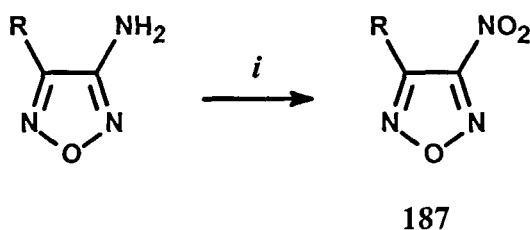


Схема 82. Реагенты и условия: *i*, окислительные смеси на основе H₂O₂.

Проведено систематическое исследование по изучению окислительных смесей с целью выработки рекомендаций по выбору той или иной рецептуры. Известно, что в смеси ($x\text{H}_2\text{O}_2 + y\text{H}_2\text{SO}_4 + z\text{Na}_2\text{WO}_4$) образуется ряд окислительных специй различающихся по активности [162]. Наиболее активными окислительными частицами в этих смесях являются надкислоты - H₂SO₅ (кислота Каро) и H₂WO₅. Для оценки концентрации окисляющих компонентов системы и, особенно, наиболее активной фракции, был использован роданистый метод иодометрического титрования [163], что позволило оценить концентрацию окислительных частиц различной активности (Таблица 5). В результате, были получены количественные характеристики активности смесей ($x\text{H}_2\text{O}_2 + y\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{добавки}$), различающихся по составу.

Таблица 5. Индекс окислительной способности смесей [O] на основе H₂O₂
по данным титрования.

| NN | Окислительная смесь | Соотношение компонентов (моль) | Содержание активного кислорода [O], моль/дм ³ |
|----|---|--------------------------------|--|
| 1 | H ₂ O ₂ ^a /H ₂ SO ₄ | 1/1 | 0.42 |
| 2 | H ₂ O ₂ ^a /H ₂ SO ₄ | 2/1 | 0.45 |
| 3 | H ₂ O ₂ ^a /олеум ^b | 2/1 | 0.73 |
| 4 | H ₂ O ₂ ^a /олеум ^b | 1/1 | 0.78 |
| 5 | H ₂ O ₂ ^c /H ₂ SO ₄ | 2/1 | 0.87 |
| 6 | H ₂ O ₂ ^c /H ₂ SO ₄ | 1/1 | 1.05 |
| 7 | H ₂ O ₂ ^a /H ₂ SO ₄ /Na ₂ WO ₄ | 2/1/0.05 | 1.50 |
| 8 | H ₂ O ₂ ^a /H ₂ SO ₄ /Na ₂ WO ₄ | 1/1/0.05 | 1.64 |
| 9 | H ₂ O ₂ ^a /H ₂ SO ₄ /(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ | 2/1/0.5 | 2.24 |
| 10 | H ₂ O ₂ ^d /H ₂ SO ₄ | 1/6 | 2.62 |
| 11 | H ₂ O ₂ ^e /H ₂ SO ₄ | 2/1 | 2.91 |
| 12 | H ₂ O ₂ ^a /H ₂ SO ₄ /(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ | 2/1/1 | 5.56 |
| 13 | H ₂ O ₂ ^e /H ₂ SO ₄ | 1/1 | 7.14 |
| 14 | H ₂ O ₂ ^d /H ₂ SO ₄ | 1/1 | 9.81 |
| 15 | H ₂ O ₂ ^d /H ₂ SO ₄ | 2/1 | 9.82 |
| 16 | H ₂ O ₂ ^d /H ₂ SO ₄ /Na ₂ WO ₄ | 2/1/0.05 | 11.74 |

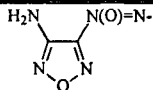
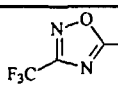

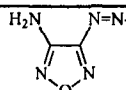
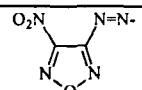
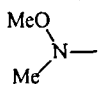
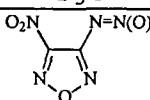
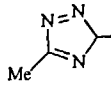
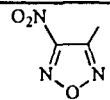
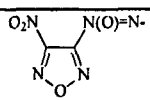
^a - Использовалась 30% H₂O₂; ^b – 26% олеум; ^c – 50% H₂O₂; ^d – 93% H₂O₂; ^e – 77% H₂O₂.

С другой стороны, для оценки влияния фуразанового цикла, так же как и заместителей R, на реакционную способность АФ, были выполнены квантово-химические расчеты электронной структуры (в приближении MNDO с полной оптимизацией геометрических параметров) как самих АФ, так и их протонированных форм, которые могут возникать в реакционной среде. Эти расчеты позволили расположить исследуемые АФ в несколько эмпирических рядов, в соответствии с обычно используемыми в качестве индексов реакционной способности параметрами - величины зарядов на атоме азота аминогруппы (q_{NH_2}), ширины энергетической щели между высшей занятой и низшей вакантной молекулярными орбиталями (ΔE_{MO}) или потенциалами ионизации основной (I_0) и протонированной (I_H) форм АФ.

Было проведено окисление серии аминифуразанов до нитрофуразанов 187, включающих заместители R различной донорно-акцепторной природы, окислительными

смесями различной окислительной активности (Схема 82). Сопоставление полученных эмпирических рядов с экспериментальными данными показало, что в качестве индекса реакционной способности, наиболее точно описывающего поведение АФ при окислении, может быть использован *потенциал ионизации* I_0 непротонированной формы АФ (Таблица 6).

Таблица 6. Потенциалы ионизации I_0 непротонированной формы 3-амино-4-R-фуразанов.

| R | I_0/eV | R | I_0/eV | R | I_0/eV |
|---|-----------------|---|-----------------|---|-----------------|
| PhN=N(O)- | 9.57 |  | 10.35 | HOOC | 10.73 |
| PhN=N- | 9.62 | Bu ^t | 10.41 | F | 10.74 |
| PhN(O)=N- | 9.67 | Me | 10.42 |  | 10.75 |
| PhO | 9.71 |  | 10.44 | NC- | 10.83 |
| Ph | 9.79 | H | 10.47 | MeOOC | 10.88 |
| Bz | 9.80 |  | 10.53 |  | 10.89 |
| MeO | 10.07 | Br | 10.54 | Cl ₃ C | 10.91 |
| NH ₂ | 10.08 | I | 10.55 | F ₃ C | 11.05 |
|  | 10.18 | HO | 10.61 |  | 11.11 |
|  | 10.31 | Cl | 10.62 |  | 11.12 |
|  | 10.32 | Ac | 10.65 | O ₂ N | 11.20 |

В результате выявлена корреляция между потенциалом ионизации АФ и окислительной способностью смесей на основе пероксида водорода (Рис. 3). Эта корреляция позволяет выбирать оптимальные условия для окисления конкретных АФ. Используя этот подход, удалось окислить более тридцати аминифуразанов до нитрофуразанов с выходами 75-95%.

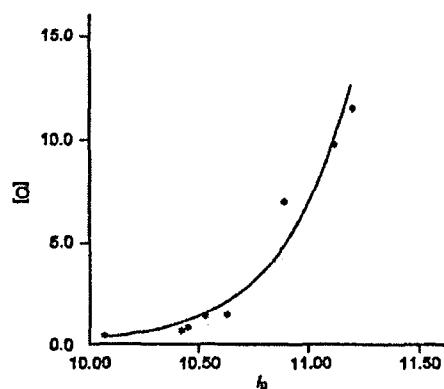


Рис.3. Связь I_0 и $[O]$.

Необходимо отметить, что присутствие в исходном АФ других групп, способных окисляться при действии указанных выше окислителей, может осложняться побочными процессами. Например, окисление соединения 188 сопровождается окислением как амино-, так и азогрупп, приводит к продукту 189 (Схема 83).

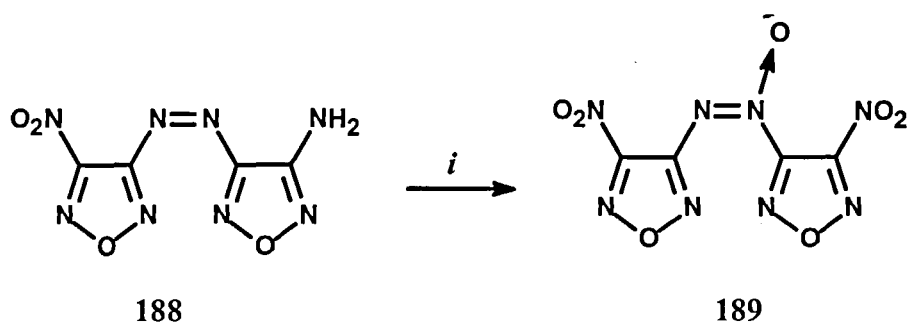


Схема 83. Реагенты и условия: *i*, $\text{H}_2\text{O}_2/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{Na}_2\text{WO}_4$, 45-55°C

Отдельную задачу представляли реакции окисления АФ, включающих в качестве заместителя пиридиновый цикл, атом азота которого способен взаимодействовать с окислительными смесями. Представлялось интересным исследовать возможность селективного окисления того или иного реакционного центров. Проведенные исследования показали, что направление окисления 3-амино-4-(пиридил)фуразана 92 можно регулировать изменяя кислотность среды и активность окислительной смеси. Так, при обработке соединения 92 малоактивной слабокислой окислительной смесью (смесь 30%-ной H_2O_2 с уксусной кислотой) аминогруппа не затрагивается, и с выходом 77% образуется 3-амино-4-(N-оксипирид-3-ил)фуразан 190 (Схема 84). При окислении соединения 92 смесью, состоящей из 45%-ной H_2O_2 и H_2SO_4 в присутствии Na_2WO_4 , в качестве единственного продукта реакции был выделен нитрофуразан 191 (выход 63%). Вероятно, в этих условиях серная кислота протонирует пиридиновый атом азота, что препятствует его окислению.

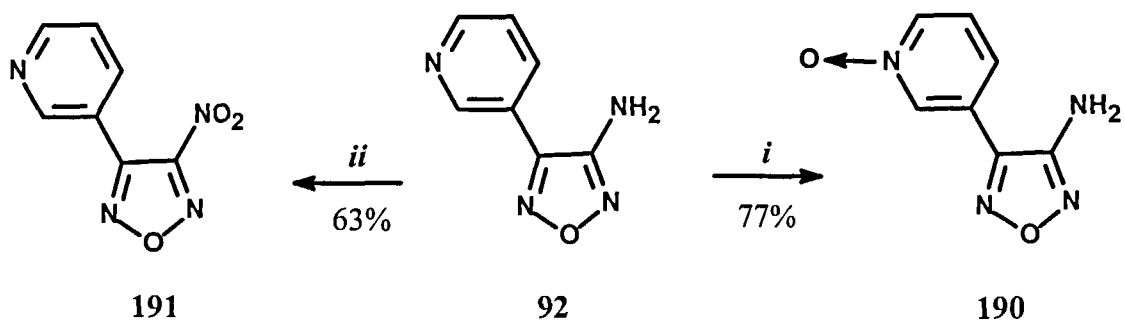
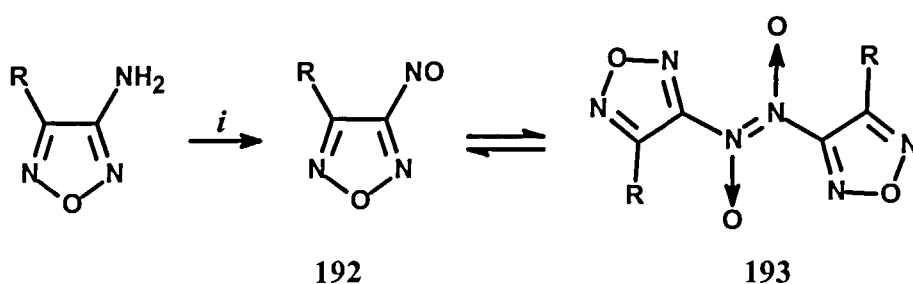


Схема 84. Реагенты и условия: *i*, $\text{H}_2\text{O}_2/\text{AcOH}$, 20°C; *ii*, $\text{H}_2\text{O}_2/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{Na}_2\text{WO}_4$, 50-70°C

Процентное содержание кислоты в окислительной смеси, как неоднократно упоминалось выше, крайне важно в реакциях окисления АФ.

В ходе проведенного нами исследования были выявлены условия благоприятствующие образованию других продуктов окисления аминогруппы. Так, был определен интервал кислотности, обеспечивающий преимущественное образование нитрозофуранов **192** (Схема 85). Успеха удалось достичь повышением процентного содержания сильной кислоты (H_2SO_4) в окислительной смеси и снижением температуры. При этом, вероятно, ингибирование как дальнейшего окисления, так и реакций конденсации промежуточных продуктов (см. схему 81), происходит в результате протонирования нитрозофуранов **192** в найденном интервале условий. Удаление образующегося продукта по мере образования их реакционной смеси позволяет добиться высоких выходов.



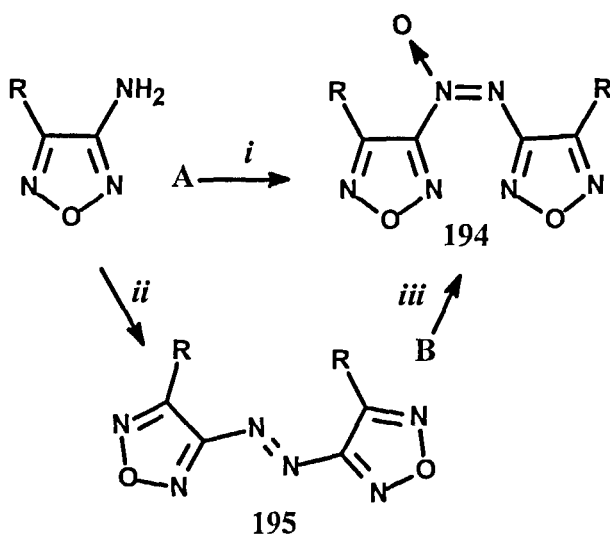
| R | Выход, % |
|------------------|-------------|
| -Me | 75 |
| -OMe | 67 |
| -Ph | 62 |
| -OPh | 60 |
| -NH ₂ | 70 |

Схема 85. Реагенты и условия: *i*, двуэлектронные окислительные смеси на основе H_2O_2 .

Полученные нитрозосоединения **192**, в отличие от нитрофуранов, нестойки и разлагаются при хранении. В растворе они находятся в виде окрашенных в голубые до зеленого цвета мономеров **192**, а в твердом состоянии - существуют в виде димеров **193** (обычно цвета хаки), не имеющих четкой температуры плавления.

Снижение избытка окислительной смеси с одновременным повышением содержания в ней кислоты по отношению к АФ приводит к преимущественному образованию другого продукта окисления – азоксифурана **194** (Схема 86, метод А). Однако лишь в единичных случаях удастся добиться выхода более 70%. В большинстве случаев он составляет ~40-50%. При этом в реакционной смеси остается не прореагировавший исходный амин, нитро- и димерные нитрозосоединения. Для выделения азоксифурана **194** из этой смеси требуется либо многократная перекристаллизация, либо очистка методом хроматографии. Необходимо также отметить,

что реакция непосредственного окисления АФ до соответствующих азоксифурананов **194**, осуществленная на небольшом количестве вещества (до 2 г), плохо масштабируется. При загрузках в 10 и более грамм безопасный режим протекания этой экзотермичной реакции трудно контролируется, выход целевого продукта снижается.



| R | Выход 194 , % | | Т.пл., °C |
|---------------------------|----------------------|----|-----------|
| | A | B | |
| -Me | 72 | 95 | 77-77.5 |
| -Ph | 52 | 81 | 122-123 |
| -CN | 43 | 87 | 162-163 |
| -NO ₂ | 49 | 82 | 111-112 |
| -F-N(O)N-FMe | 39 | 78 | 165-167 |
| -F-N(O)N-FCN | 37 | 83 | 218-220 |
| -F-N(O)N-FNO ₂ | 12 | 77 | 148-149 |

Примечание: F – фуранановый цикл.

Схема 76. Реагенты и условия: *i*, H₂O₂/(NH₄)₂S₂O₈/H₂SO₄, 50-90°C;
ii, одноэлектронные окислители; *iii*, (NH₄)₂S₂O₈/H₂SO₄/SO₃,

В качестве альтернативного способа было исследовано окисление азо-соединений **195** до соответствующих азокси-производных **194** (Медот В). Оказалось, что для этой цели подходящим окислителем является раствор солей надсерной кислоты в H₂SO₄ или H₂SO₂/SO₃. Эта реакция протекает без заметного экзотермического эффекта, а увеличение загрузки не только не снижает, а в ряде случаев увеличивает выход целевого продукта.

Отметим, однако, что оба эти подхода приемлемы лишь для синтеза симметрично-замещенных азокси-соединений. В то же время, несомненный интерес представляли несимметрично-замещенных аналоги. Очевидно, что различное сочетание терминальных групп в азоксифуранах является способом управления и видоизменения тех или иных их свойств. Именно это обстоятельство послужило поводом к поиску путей синтеза несимметрично-замещенных производных.

Если окислению подвергнуть смесь двух разных АФ, применив условия сходные тем, которые использовались в методе А (схеме 86), то в образующейся сложной смеси, помимо двух симметрично-замещенных азокси-соединений, присутствуют также и несимметрично-замещенные продукты. Так, например, окислительная со-конденсация 3-амино-4-нитрофуразана **196** и 3-амино-4-цианофуразана **183** приводит к образованию

четырёх азокси-производных (Схема 87). Однако основными продуктами этой реакции, к сожалению, являются симметрично-замещенные азоксифуразаны **194c** (34%) и **194d** (40%). При этом, как и можно было ожидать, образуется два несимметричных региоизомера, соединения **197a** (7%) и **197b** (12%). Отметим, что региоизомер **197b**, с проксимальным, относительно N-оксидного атома азота азокси группы, расположением менее электроно-акцепторного заместителя, получается с более высоким выходом.

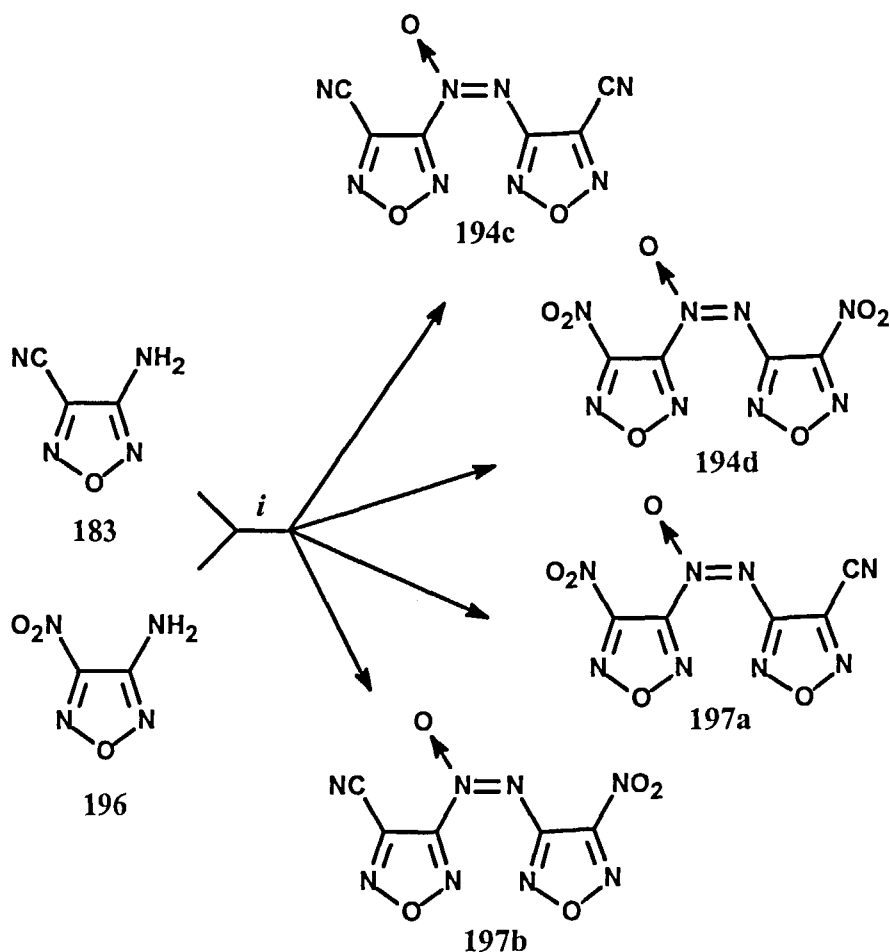


Схема 87. Реагенты и условия: *i*, $\text{H}_2\text{O}_2/(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8/\text{H}_2\text{SO}_4$, 50-90°.

При окислении несимметрично-замещенных азофуразанов, т.е. следуя аналогично методу В (Схема 86), также образуется смесь двух региоизомерных азоксипроизводных. Например, из 4-нитро-4'-цианоазофуразана **198** получается смесь соединений **197a** (18%) и **197b** (63%), где также превалирует региоизомер **197b** с проксимальным, относительно N-оксидного атома азота азокси группы, расположением нитрильной группы (Схема 88).

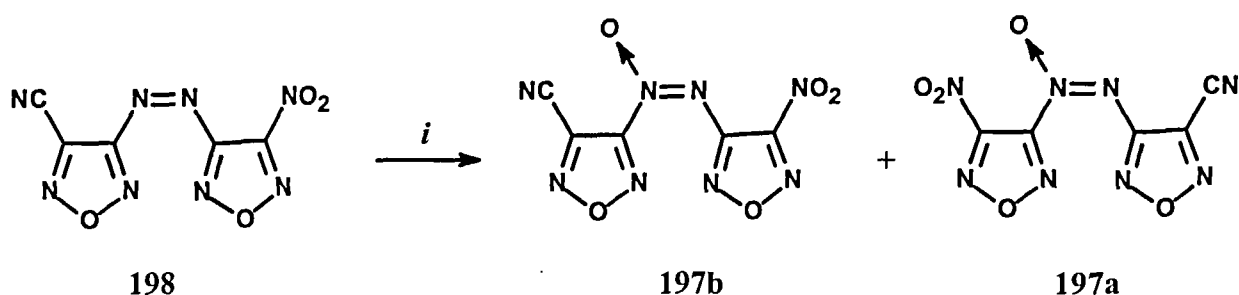


Схема 88. Реагенты и условия: *i*, $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{SO}_3$, 75-90°C.

Если же заместители в исходном азофуразане сильно различаются по электроно-акцепторным свойствам, то окисление преимущественно направляется на атом азота азокси-группы дистальный по отношению к электроно-акцепторному заместителю. Так, окисление соединения **199**, где с одной стороны азофуразанильного остова находится нитрогруппа (сильный электроно-акцепторный заместитель), а с другой – простая эфирная связь (электроно-донорный заместитель), приводит к образованию региоизомера **200a** с выходом 85%, тогда как другой изомер **200b** образуется с выходом менее 1% (Схема 89). Однократная перекристаллизация дает чистый продукт **200a**.

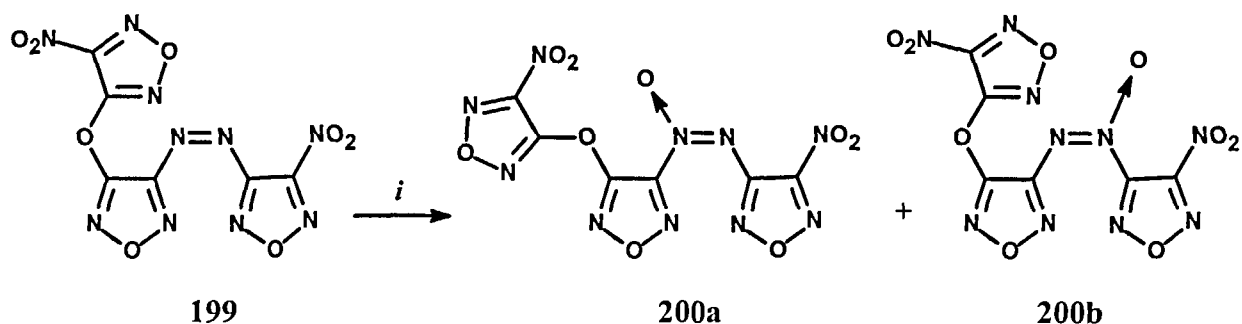


Схема 89. Реагенты и условия: *i*, $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{SO}_3$, 75-90°C.

В том случае, когда в исходном соединении присутствует несколько азогрупп, окисление протекает не селективно, давая набор всех возможных региоизомеров. Так, из 3,4-бис(4-нитрофуразанилазо)фуразана **201** было получено три изомерных бис-азоксисоединения **202a-202c** и два изомерных моно-азоксипродукта **203a** и **203b** (Схема 90). При увеличении избытка окислительной смеси и продолжительности реакции продуктов моноокисления в реакционной смеси не остается.

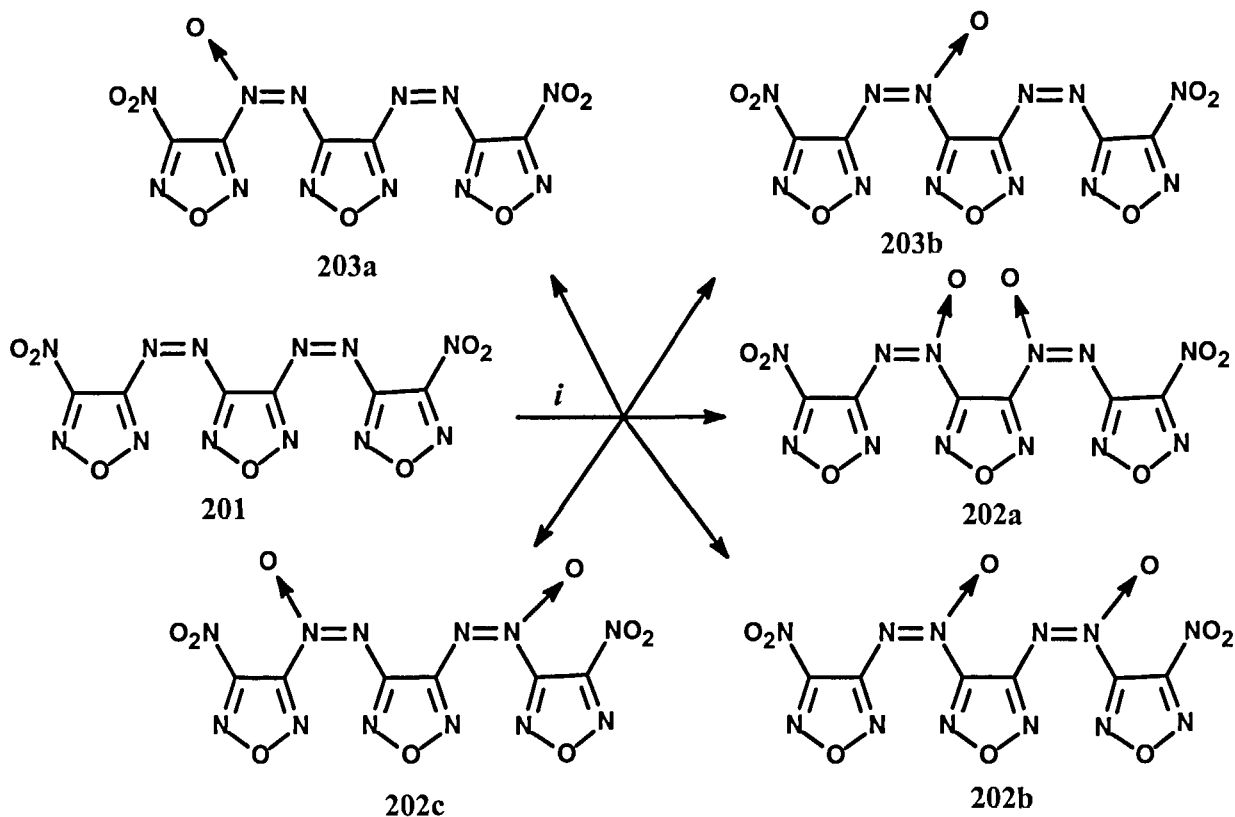


Схема 90. Реагенты и условия: i , $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{SO}_3$, 75-90°C.

Ди-N,N'-оксиды **202a**, **202b** и **202c** образуются в соотношении 3:2:1, соответственно. То есть, как и в приведенных выше примерах, преобладают продукты, где окисление направлено на атом азота, удаленный от нитрогруппы.

Из всех продуктов окисления АФ, наиболее доступны симметричные азофуразаны **195** (Схема 86). Нами исследовано взаимодействие АФ, включающих как электронодонорные, так и электронно-акцепторные заместители, с разнообразными одноэлектронными окислителями ($\text{KMnO}_4 + \text{H}^+$, $\text{KBiO}_3 + \text{H}^+$, $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 + \text{H}^+$, бромсукцинамид (NBS), хлорсукцинамид (NCS), дибромизоцианурат (ДБИ), трихлоризоцианурат, фенилиодозодиацетат и его аналоги, окислы хлора и соответствующие им кислоты). Мы нашли, что, при применении оптимального окислителя, азофуразан **195** может быть единственным продуктом реакции, образуясь с выходом близким к количественному.

При этом, однако, для некоторых АФ, содержащих заместитель R, подверженный реакциям электрофильного замещения, возможно при использовании ряда указанных выше одноэлектронных окислителей протекание побочных процессов. Так, например, в процессе реакции может видоизменяться тиофеновый цикл, где под действием NCS параллельно с окислением аминогруппы протекает хлорирование тиофенового цикла

(Схема 91). Максимальный выход соединения **204** не превышает 45%; в реакционной смеси также содержатся продукты, включающие другое количество хлора.

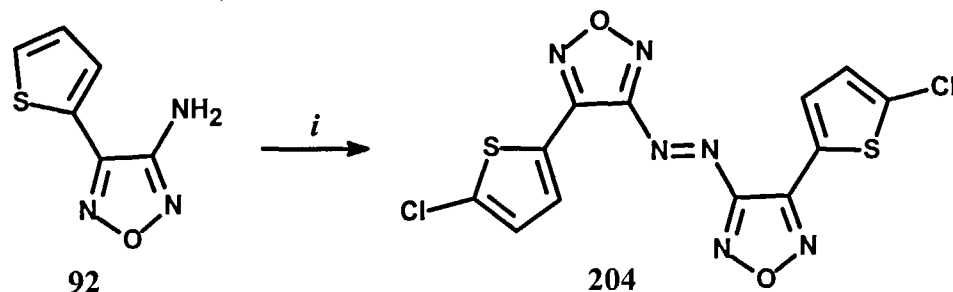


Схема 91. Реагенты и условия: *i*, NCS, MeCN, ~80°C.

Это необходимо учитывать при выборе окислителя в каждом конкретном случае. С другой стороны, выбор того или иного окислителя при синтезе азофуразанов также зависит от растворимости исходных и конечных веществ. Это тесно связано и определяет способ выделения, и, в конечном счете, выход целевого соединения. Так, например, при синтезе 4,4-диаминоазофуразана **205** (не растворим в воде и обычных органических растворителях) из 3,4-диаминофуразана **76** (умеренно растворим в воде) наиболее эффективны (выход 95-98%) водорастворимые окислители, не дающие не растворимых остатков. Получение 4,4-дицианазофуразана **195с** (выход 97%) целесообразно проводить таким окислителем, как ДБИ, в смеси CH₂Cl₂/MeCN, где образующийся азофуразан **195с** растворим, а циануровая кислота (отход от ДБИ) нет. Применения такого подхода позволило получить большой ряд азофуразанов с выходами 85-98%.

Самостоятельную задачу представляло исследование окисления соединений, включающих две аминогруппы, связанные с фуразановым циклом. Как указано в предыдущем абзаце, простейшее соединение этой серии - 3,4-диаминофуразан **76**, удалось успешно селективно окислить по одной аминогруппе. Однако для более сложных соединений, где два аминофуразанильных фрагмента связаны некой мостиковой группой, селективное окисление одной аминогруппы явилось не простой задачей. Так, известно [15], что действие на соединение **205** ДБИ окисляются обе аминогруппы, что приводит не только к межмолекулярной, но и внутримолекулярной конденсации. В результате наблюдается образование макроциклов **207a** и **207b**, а также их более высокомолекулярных аналогов (Схема 92).

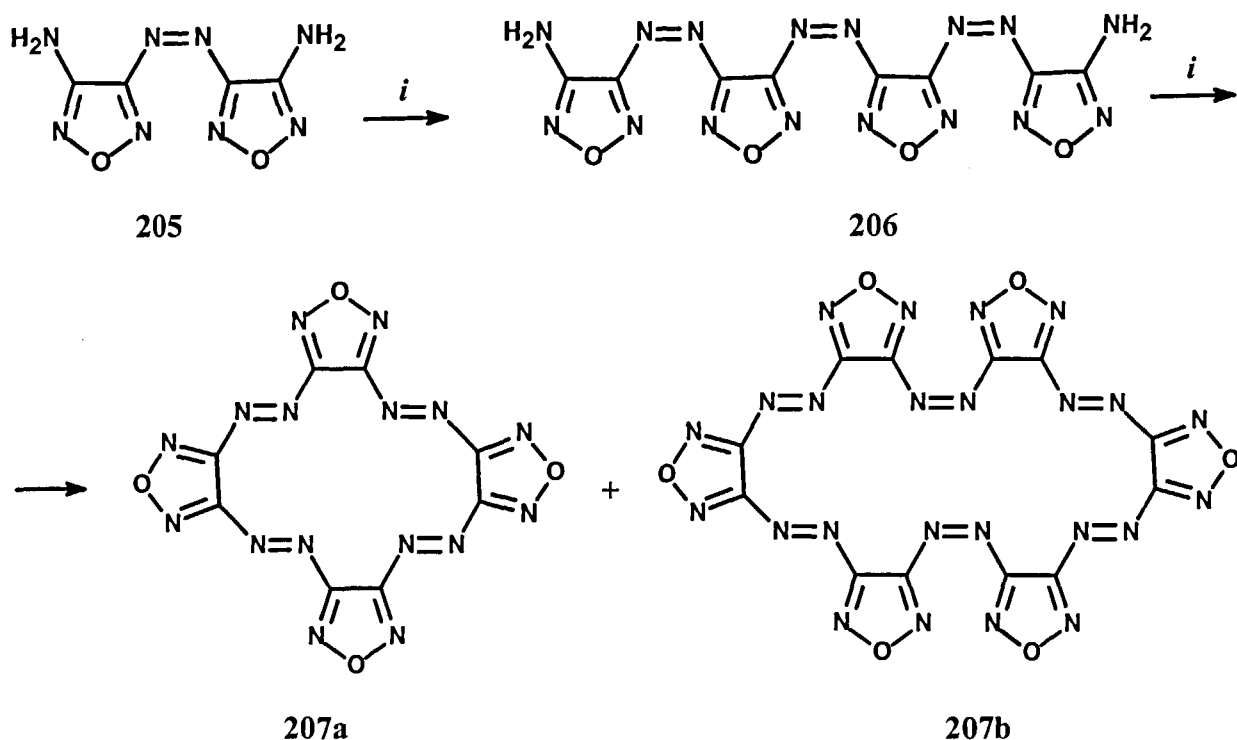


Схема 92. Реагенты и условия: *i*, ДБИ, MeCN, ~80°C.

В результате изучения влияния различных факторов на состав продуктов окисления диамина **205** мы нашли, что, при применении водорастворимых окислителей при температуре 50-70°C в присутствие гидроксилсодержащих органических растворителей (спирты или AcOH) реакция может быть проведена с высокой селективностью, что обеспечивается преимущественным окислением лишь одной аминогруппы исходного соединения. Линейный диамин **206**, содержащей в своем составе четыре фуразановых цикла и три азогруппу был получен с выходом около 70%. Отработана методология очистки диамина **206** от побочных продуктов и остатков окислителя.

Наиболее трудную задачу представляет синтез амина **208**, включающего три фуразановых цикла (Схема 93). Опираясь на опыт, полученный при разработки эффективных способов получения указанных выше аминоазофуразанов, при отработке метода синтеза амина **208** было изучено влияние на результат реакции различных окислителей, растворителей, кислотности среды и порядка и скорости смешения реактантов. Было показано, что наиболее эффективным окислителем является гипобромная кислота, к которой постепенно добавлялся раствор соединения **76**. При этом, вероятно, соединение **76** сперва окисляется в диамин **205**, который, в условиях реакции, сшивается с еще одной молекулой **76**, давая целевой продукт **208** (10-15%).

Действительно, если в раствор гипобромной кислота поместить амин **205** и к полученной суспензии добавлять раствор соединения **76** то амин **208** образуется с более высоким выходом (25-27%). Реакционная смесь, состоящая из смеси аминов **205** и **208**, разделяется либо дробной перекристаллизацией (большие потери), либо методом хроматографии.

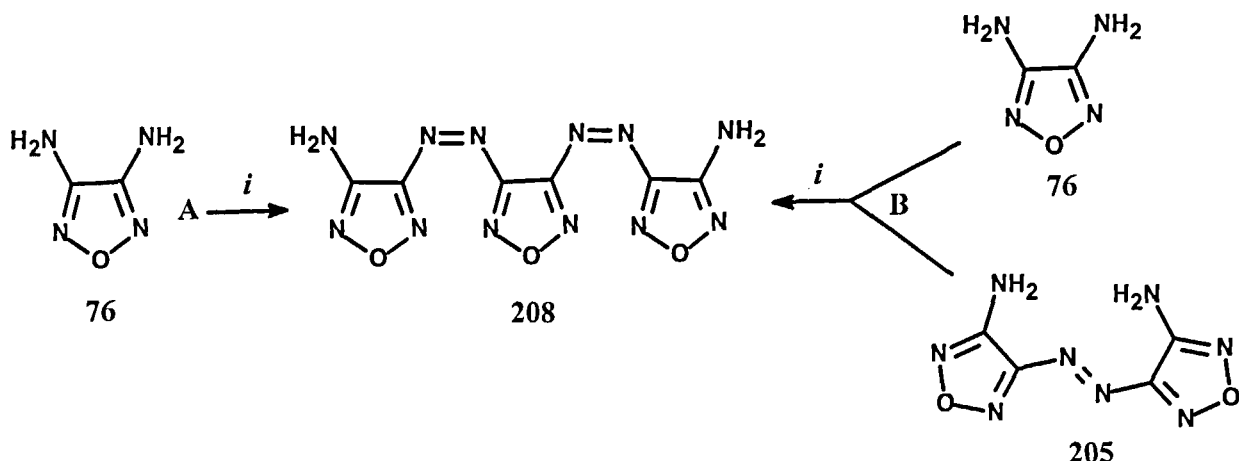


Схема 93. Реагенты и условия: *i*, HOBr, ~20°C.

Как известно [164], обработка 4,4'-диаминоазоксифуразана **209** в среде ацетонитрила ДБИ при комнатной температуре приводит к образованию смеси макроциклов **210**, отличающихся взаимным расположением азоксисвязей (Схема 94). Однако, очевидно, что реакционная способность аминогрупп соединения **209** различна. Ближайшая к N-оксидному атому азота азоксигруппы (сильный электроно-акцепторный эффект) аминогруппа более дезактивирована. Окисление амина **209** в условиях, аналогичных получению соединения **206**, приводит к практически количественному образованию желаемого продукта **211** (Схема 94). Получить амин **211** можно с помощью практически любого из упоминаемых выше одноэлектронных окислителей, используя его в стехиометрическом количестве. При избытке окислителя и продолжительной выдержке реакционной смеси наблюдается последующее окисление, что приводит к образованию макроциклов **210**.

Различия в реакционной способности аминогрупп соединения **209** проявляются и по отношению к другим реагентам. Более реакционноспособная аминогруппа, дистальная по отношению к N-оксидному атому азота азоксигруппы, может быть защищена подходящей группой. Например, при обработке амина **209** реактивом Вельсмайера именно эта одна аминогруппа превращается в амидиновую группировку, дав моно-амин **212**.

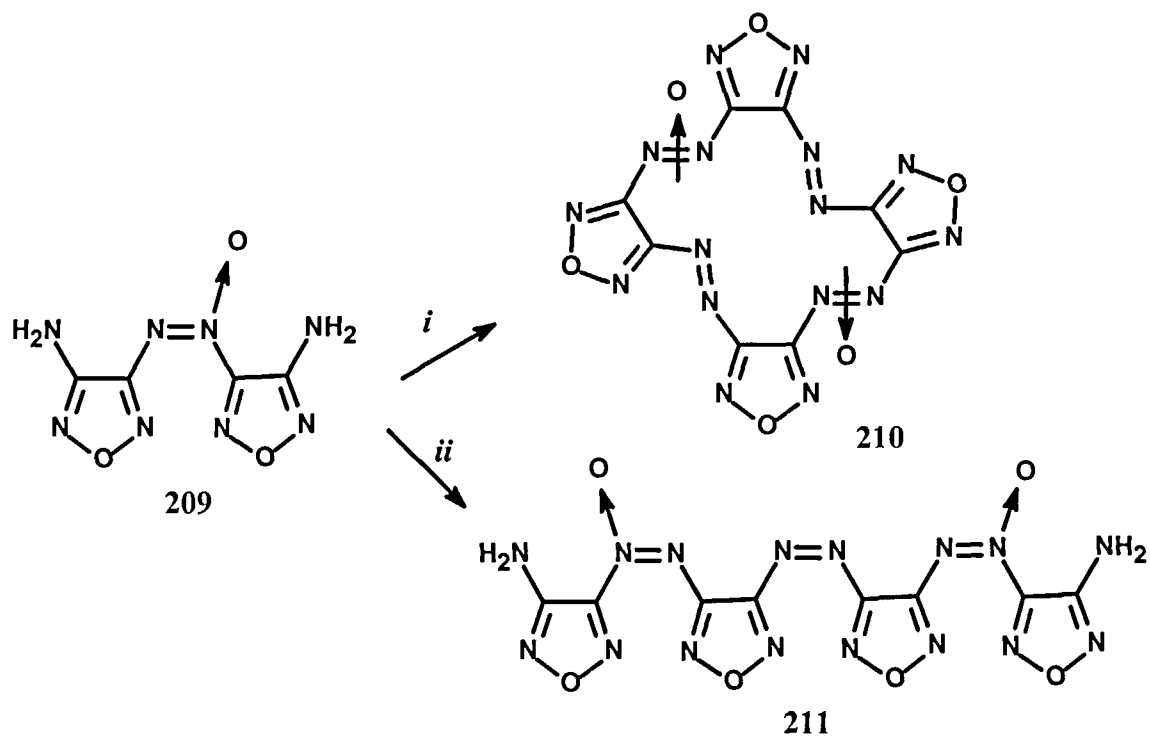


Схема 94. Реагенты и условия: *i*, ДБИ, MeCN, ~20°C; *ii*, KMnO₄/HCl/H₂O.

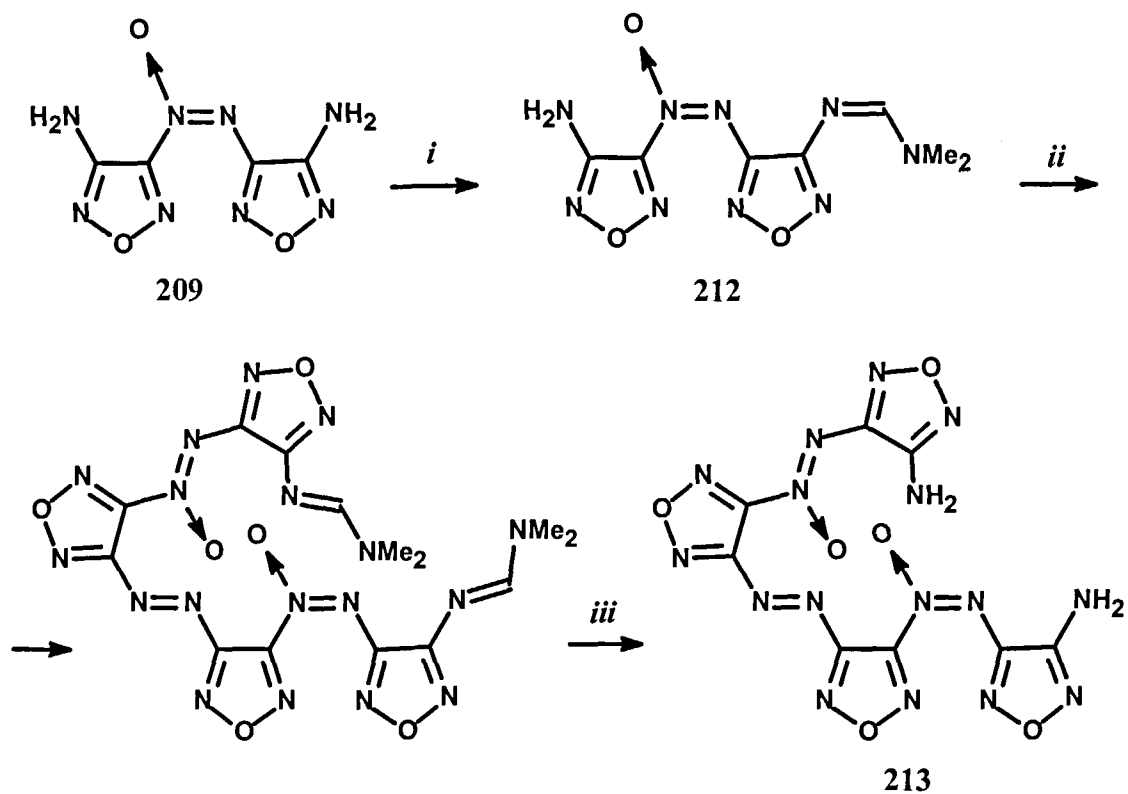
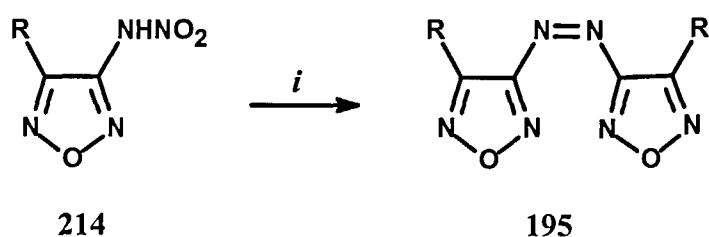


Схема 95. Реагенты и условия: *i*, POCl₃/DMФА, ~80°C;
ii, ДБИ, MeCN, 20°C; *iii*, HCl/H₂O.

Окисление незащищенной аминогруппы соединения **212** в азогруппу позволило, после снятия защитной группы, получить диамин **213** (Схема 95), являющийся региоизомером амина **211**. Необходимо отметить, что амин **211** имеет более высокую температуру плавления и термическую стойкость, что, вероятно, обусловлено более благоприятными условиями для образования внутримолекулярных водородных связей между аминогруппами и N-оксидным атомом кислорода.

Нами была также исследована возможность применения других защитных групп при синтезе азофуразанов из АФ, включающих две аминогруппы. Оказалось, что для этой цели, помимо моно-амидиновых, пригодны моно-амидные **157** и –сульфамидные **159** производные диаминофуразанов. Однако из-за малой доступности этих соединений этот подход в настоящее время имеет лишь теоретический интерес.

В процессе этой работы было также исследовано отношение к одноэлектронным окислителям (нитрамино)фуразанов. При этом можно было ожидать, что нитраминогруппа, подобно ациламинной, не будет изменяться при обработке этими окислителями, сохраняясь в продукте реакции. Однако оказалось, что нитраминогруппа связанная с фуразановым уиклом, как и аминогруппа, при действии одноэлектронных окислителей превращается в азогруппу (Схема 96). Выход азофуразана сильно зивисит от электронно-акцепторных свойств заместителя R. Максимальные выходы были получены в случае наиболее акцепторных заместителей.



| R | Выход, % |
|---------------------|-------------|
| -Me | 15 |
| -CN | 56 |
| -CO ₂ Me | 59 |
| -NO ₂ | 84 |

Схема 96. Реагенты и условия: *i*, ДБИ, MeCN, 20°C.

Как следует из литературы, селективных методов синтеза азоксисоединений не много [165]. Наиболее универсальным общим методом, позволяющим получать строго определенный региоизомер, является конденсация нитрозосоединений с нитренами (Схема 97). Нитрены генерируются *in situ* либо из азидов, либо из аминов при действии различных окислителей.

Согласно схеме 97 *N*-оксидный фрагмент формируется из нитрозосоединения и, соответственно, расположен строго при заместителе R', с которым изначально была связана нитрозогруппа.

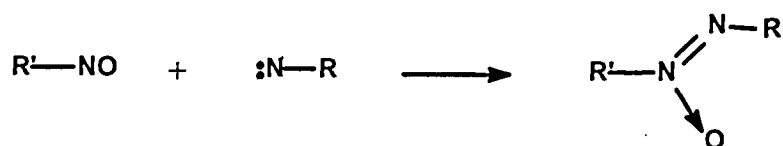
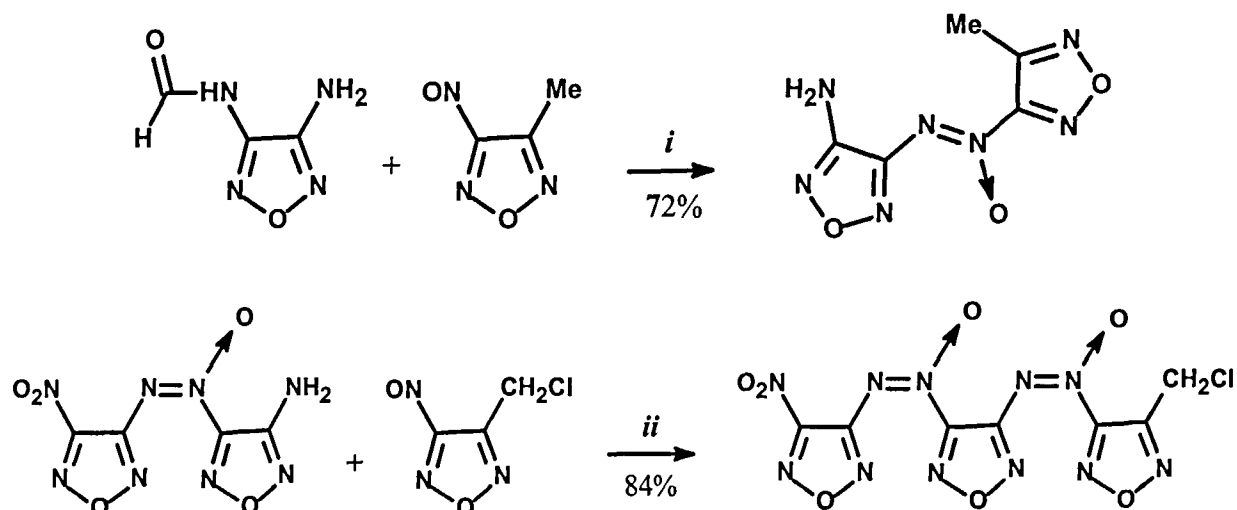


Схема 97. Общая схема синтеза азоксисоединений.

Ранее, на нескольких примерах было показано, что окисление одноэлектронными окислителями смеси АФ с нитрозоалканами, или же смеси нитрозофуранов и алкиламинов, сопровождается окислительной конденсацией, давая фурананы, содержащие алкилазокси-группу [165]. Необходимо подчеркнуть, что при этом получается строго определенный региоизомер азокси-производного.

Аналогичный подход нами был применен для селективного синтеза соединений, включающих два фуранановых цикла, связанных азокси-группой со строго определенным положением *N*-оксидного атома кислорода. Нами отработана методология использования этого метода для синтеза региоизомерных полиазоксифурананов, а также фурананов, связанных азокси-группой с другими гетероциклами. Некоторые из осуществленных примеров представлены на схеме 98. Необходимо отметить, что несмотря на то, что эта методология имеет общий характер, исходные реактанты обладают различной способностью к окислению и растворимостью, что требует широкого варьирования условий при ее реализации. Для каждого конкретного случая, подбирался окислитель, растворитель, концентрации реактантов и метод выделения.



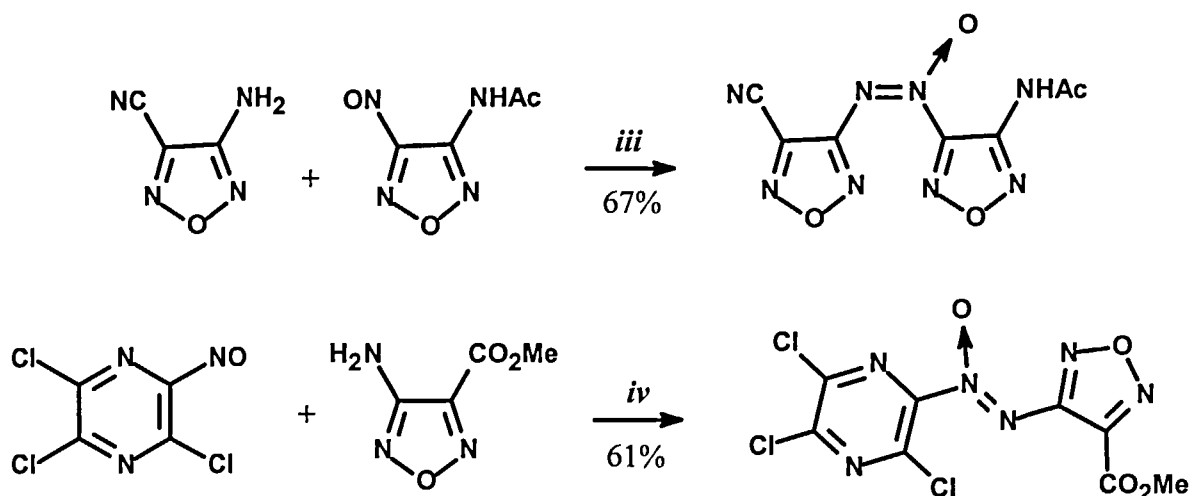


Схема 98. Реагенты и условия: *i*, а) $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, $\sim 50^\circ\text{C}$;
 б) $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$; *ii*, ДВИ, CH_2Cl_2 , 20°C ; *iii*, ДВИ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$, $30\text{--}40^\circ\text{C}$;
iv, Cl_2O , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CCl}_4$, $\sim 20^\circ\text{C}$.

Нами показано также, что этот подход может быть использован для синтеза аннелированных производных фуразана. Окислительная конденсация производных фуразана, содержащих как амино, так и нитрозогруппы, проходит как внутримолекулярная реакция (Схема 99). Так, обработка оксимов **215** бромом приводит к промежуточному образованию нитрозобромидов **216**, которые без выделения подвергались обработке одноэлектронным окислителем. Внутримолекулярная циклоконденсация приводит к образованию бициклических соединений **217** с выходами 50-75%. Если бромирование оксима осуществлять не бромом, а ДБИ, то обе стадии этого процесса проходят синхронно, сразу давая целевой бицикл **217**. Выход при этом, однако, падает на 10-15%.

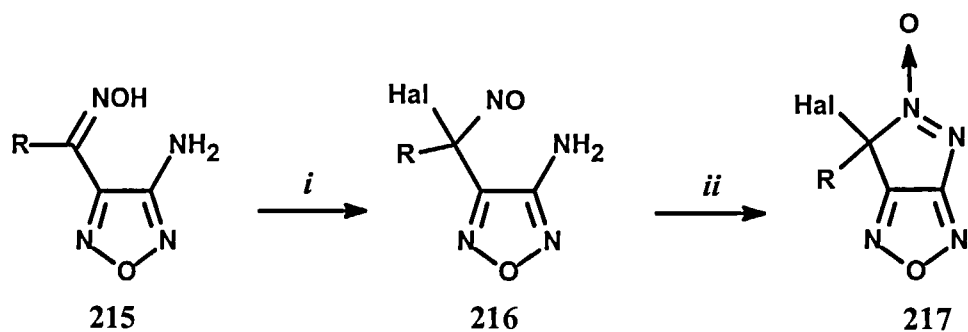


Схема 99. Реагенты и условия: *i*, Br_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NEt}_3$, $\sim 20^\circ\text{C}$; *ii*, ДВИ, CH_2Cl_2 , $\sim 20^\circ\text{C}$.

Таким образом, реакции аминифуразанов, протекающие с изменения степени окисления атома азота аминогруппы, эффективны при синтезе серии нитро-, нитрозо-, азо- и азокси-производных фуразана.

III.6.3. Нитрование аминифуразанов.

Сведения, имеющиеся в общедоступной литературе, о (нитрамино)фуразанах крайне скудны. Отметим, что и они появились лишь недавно. Имеющийся по этому вопросу материал обобщен в обзорах [12,15].

Нами изучено нитрование первичных и вторичных аминифуразанов азотной кислотой, а также смесями $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$, $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{SO}_3$, $\text{HNO}_3/\text{Ac}_2\text{O}$, $\text{HNO}_3/(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, $\text{HNO}_3/\text{N}_2\text{O}_4$ и $\text{KNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$.

Известно, что нитрование вторичных аминифуразанов такими реагентами как $\text{HNO}_3/(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, $\text{HNO}_3/\text{Ac}_2\text{O}$, или N_2O_5 приводит к образованию соответствующих нитраминов. Анализ типа и количества побочных продуктов не проводился. Сообщалось лишь, что использование традиционных смесей $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ сопровождается побочным процессом нитролиза связи $\text{N}-\text{CH}$, приводящем к образованию первичных нитраминофуразанов [166].

Наше исследование показало, что в случае вторичных аминифуразанов основным фактором, снижающим выход нитрамина является наличие воды в реакционной смеси. Было выяснено, что наиболее эффективно реакция проходит тогда, когда концентрация воды в нитрующей смеси не превышает 5%. При этом выходы целевых нитраминов составляют 65-95%. Успешного нитрования можно добиться используя любую из вышеуказанных нитрующих смесей. Применение смесей $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ не желательно для нитрования оснований Манниха, полученных на основе аминифуразанов (типа соединения **218**), тогда как в других случаях эта смесь дает удовлетворительные результаты. Некоторые примеры иллюстрирует схема 100.

Информация по нитрованию первичных аминифуразанов более скудная. Нитрамины могут быть получены при действии N_2O_5 [167], HNO_3 [168, 169] или смесей $\text{NaNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ [166]. В то же время, при обработке аминифуразанов избытком N_2O_5 [168,170] или NO_2BF_4 [170,171] наблюдается образование нитро- или аннелированных производных фуразана; однако и этот процесс проходит через стадию образования нитрамина.

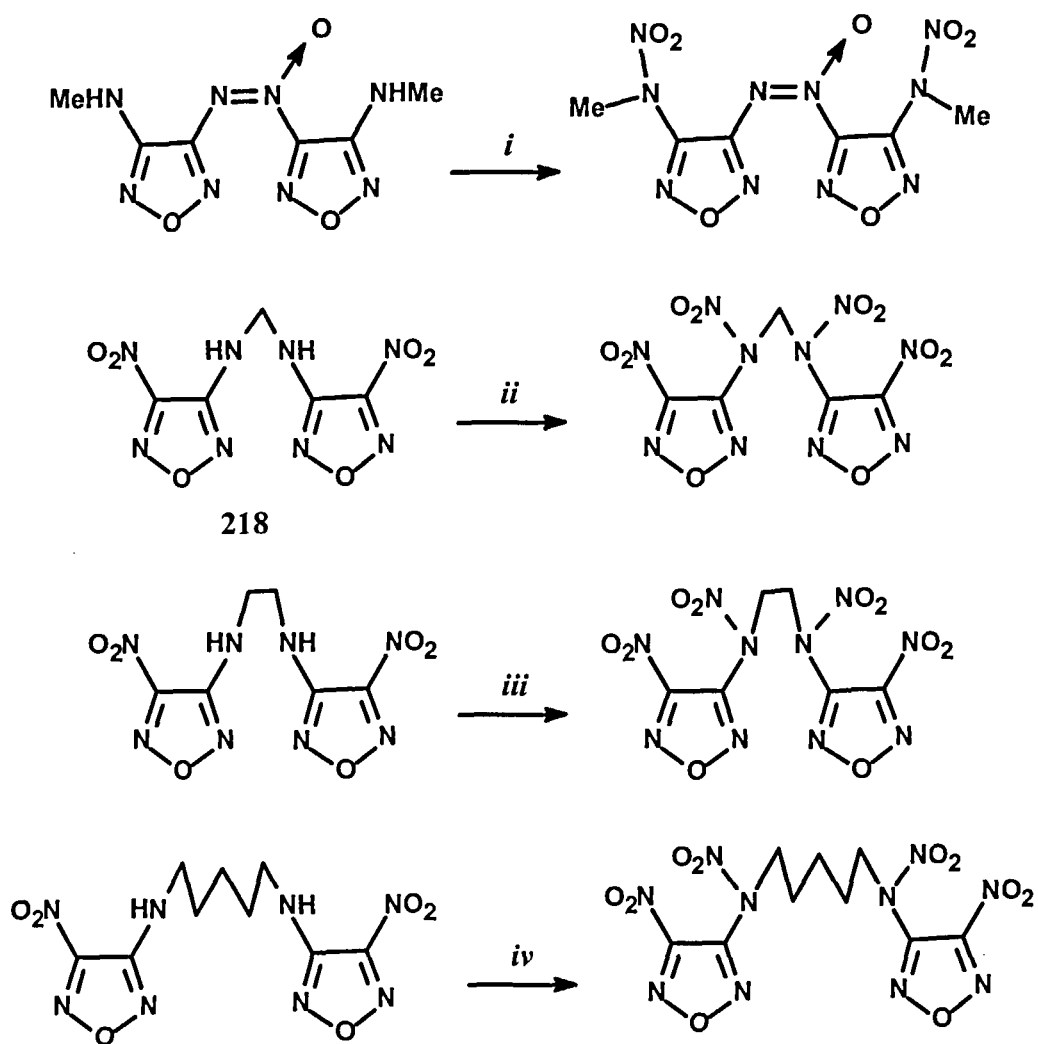


Схема 100. Реагенты и условия: *i*, HNO_3 , 0-20°C; *ii*, $\text{HNO}_3/(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, ~20°C; *iii*, $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$, 20-40°C; *iv*, $\text{HNO}_3/\text{Ac}_2\text{O}/\text{CCl}_4$.

Нами изучено нитрование 3-амино-4-метилфуразана **46b**, как наиболее простого и доступного модельного соединения. Показано, что результат реакции соединения **46b** со 100%-ной азотной кислотой зависит от содержания в последней окислов азота. Так, кислота, не содержащая окислов азота, гладко превращает соединение **46b** в нитрамин **214a** (Схема 101). Реакция может проводиться как в одной кислоте, так и ее смесях с хлорорганическими растворителями. Изменение температуры реакции от -20 до 30°C практически не сказывается на выходе продукта, который составляет 65-80%. Аналогично протекает взаимодействие соединения **46b** такими нитрующими смесями, как $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$, $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{SO}_3$, $\text{HNO}_3/\text{Ac}_2\text{O}$ и $\text{KNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$, при отсутствии в них окислов азота, давая нитрамин **214a** с выходами 75-85%. Использование для нитрования в качестве исходного соединения N-ацетилированного производного **157** приводит к образованию нитрамина **46b** с тем же выходом.

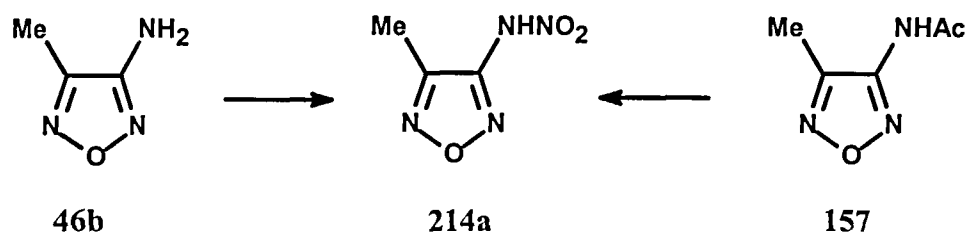


Схема 101. Реагенты и условия: *i*, смеси на основе HNO_3 .

Взаимодействие амина **46b** с конц. азотной кислотой, содержащей даже небольшое количество окислов азота (N_2O_3 и N_2O_4), сопровождается образование значительных количеств побочных продуктов. Детальный анализ реакционных смесей (ЯМР ^1H и ^{14}N , ТСХ, ГЖХ и хромато-масс-спектрометрия; сравнение с заведомыми образцами) показал, что основными примесями являются соответствующие нитро-, нитрозо-, азо-, и азоксифуразаны, а также α,α -динитроацетонитрил **220**.

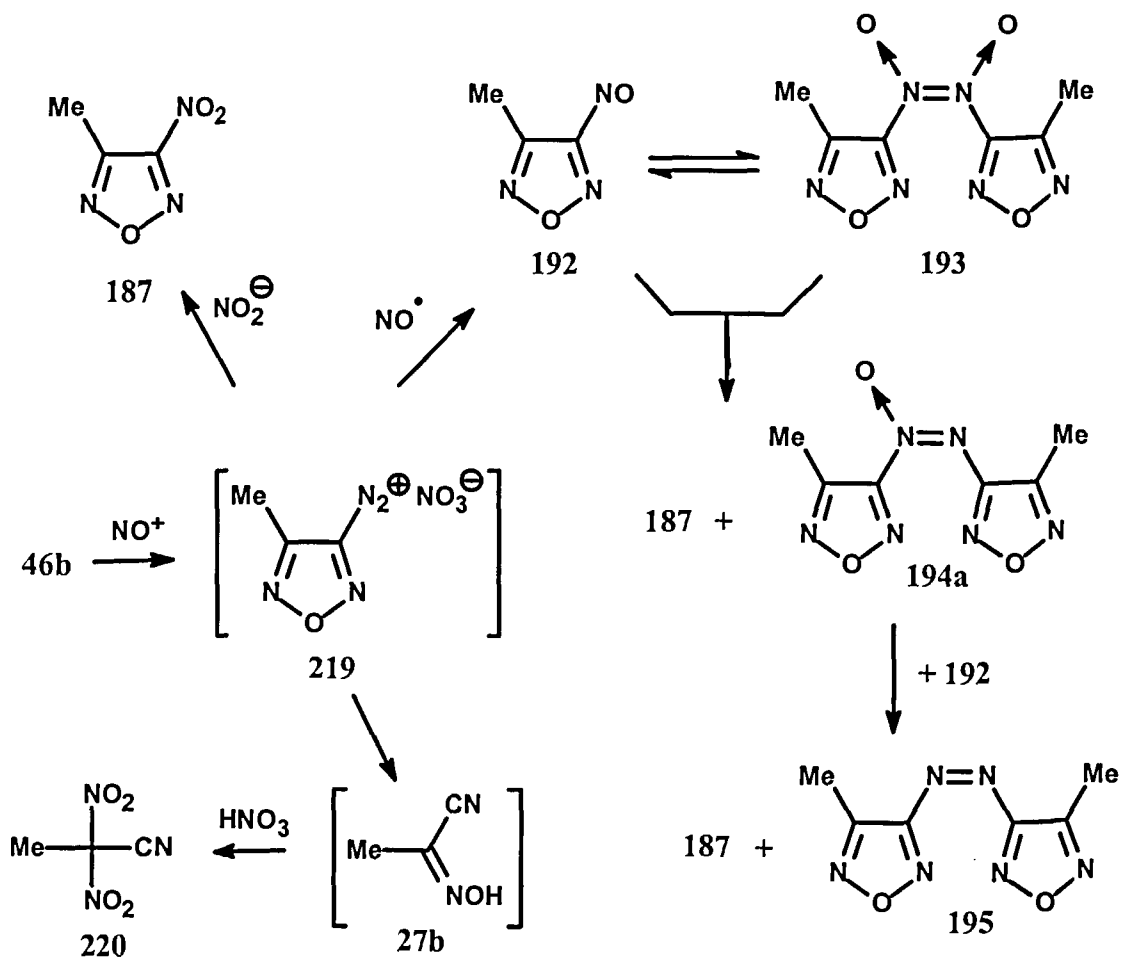


Схема 102. Реагенты и условия: *i*, смеси на основе $\text{HNO}_3 + \text{N}_2\text{O}_4$.

Образование побочных продуктов, вероятно, является результатом реакции диазотирования и дальнейшими превращениями промежуточной соли диазония (Схема 102). Так, возможность синтеза нитрофуразана **187** диазотированием соединения **46b** описана в литературе [172]. Источником необходимого для осуществления этого превращения нитрит-иона, очевидно, являются присутствующие в реакционной среде окислы азота.

Образование нитрозосоединения **192**, возможно, осуществляется при участии радикала NO, или же заместительным нитрозированием с предварительным перераспределением электронов между солью диазония **219** и частицами, находящимися в реакционной среде. Нитрозосоединение **192**, как указывалось выше, димеризуется в диазендиоксид **193**. Специальными опытами показано, что индивидуальное соединение **192** в растворе CH_2Cl_2 и без растворителя вступает в реакцию диспропорционирования (это характерно для нитрозосоединений [173]), что приводит к образованию соединений **187**, **194a** и **195**. Диазотированию соединения **46b**, как и других аминифуразанов [5,15], обычно сопутствует раскрытие фуразанового цикла, что сопровождается побочным образованием α -цианоксима **27b** [172]. В соответствии с характерной для цианоксимов реакционной способностью [174], соединение **27b** в условиях реакции подвергается нитрованию, превращаясь в динитропроизводное **220** [175].

Число и выход побочных продуктов зависят от количества окислов азота и температуры реакции. При нитровании амина **46b** безводной азотной кислотой, содержащей около 10% N_2O_4 , нитрамин **214a** из реакционной смеси выделить не удалось; все исходное соединение растрачивается на побочные процессы. При содержании окислов азота ~2% выход нитрамина **214a** составляет 40-45%. Проведение нитрования при температуре -5-0°C способствует накоплению в реакционной смеси нитрозосоединения **192** и его димера **193**, в то время как при температуре ~50°C они полностью растрачиваются на дальнейшие превращения.

Другим нитрующим реагентом, широко используемым для нитрования, является N_2O_5 [176]. Как указывалось выше, согласно литературным данным, взаимодействие N_2O_5 с первичными аминифуразанами может приводить к разным продуктам. Нами исследовано нитрование соединения **46b** смесями $\text{HNO}_3/\text{N}_2\text{O}_5$, а также $\text{HNO}_3/(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ и $\text{HNO}_3/\text{P}_2\text{O}_5$, где N_2O_5 образуется *in situ*. В отличие от N_2O_4 , присутствие в реакционной смеси до ~5% N_2O_5 , при избытке нитрующей смеси, благоприятно сказывается на выходе нитрамина **214a** (до 96%). Однако дальнейшее увеличение концентрации N_2O_5 приводит к побочному образованию нитро- **187** и азоксифуразанов **194a** (согласно литературным данным [168], предположительный путь их образования при действии N_2O_5 протекает

через диазониооксидный катион). В смесях, где более 80% азотной кислоты было превращено в N_2O_5 (при действии трифторуксусного ангидрида или P_2O_5) образование соответствующих нитро- и азоксифуразанов являются основным направлением реакции при 10-кратном мольном избытке нитрующей смеси. Если же использовать эквимольное количество этой смеси, то желаемый нитрамин **214a** может быть получен с выходом 75-80%.

Обычно эффективными реагентами для *N*-нитрование аминов являются соли нитрония [177]. Однако при нитровании и самого амина **46b** и его *N*-ацетильного производного борфторидом нитрония в MeCN или CH_2Cl_2 при 0-5°C выход нитрамина не превышает 65%. В качестве основного побочного продукта в этом случае получается азофуразан **195** (до 30% при повышении температуры). Отметим, что образование азосоединений ранее фиксировались при действии NO_2BF_4 на 5-амино-1,2,4-триазол [178]. Судя по тому, что в ходе реакции амина **46b** с NO_2BF_4 не зафиксировано образование нитрозофуразана **192**, его димера **193** и азоксипроизводного **194a**, логично предположить, что азосоединение **195** образуется по иному, чем представлено на схеме 102, пути. Возможно, в этом случае побочно протекает *N,N*-динитрование [177] аминогруппы (Схема 103), а лабильное соединение **221** разлагается, подобно *N,N*-дибромаминам, генерируя нитрен **222**, который димеризуется в азосоединение **195**. С другой стороны, возникновение нитрена **222** возможно при окислении нитрамина **214a**, подобно тому, как это происходит при электролизе нитраминофуразанов [169].

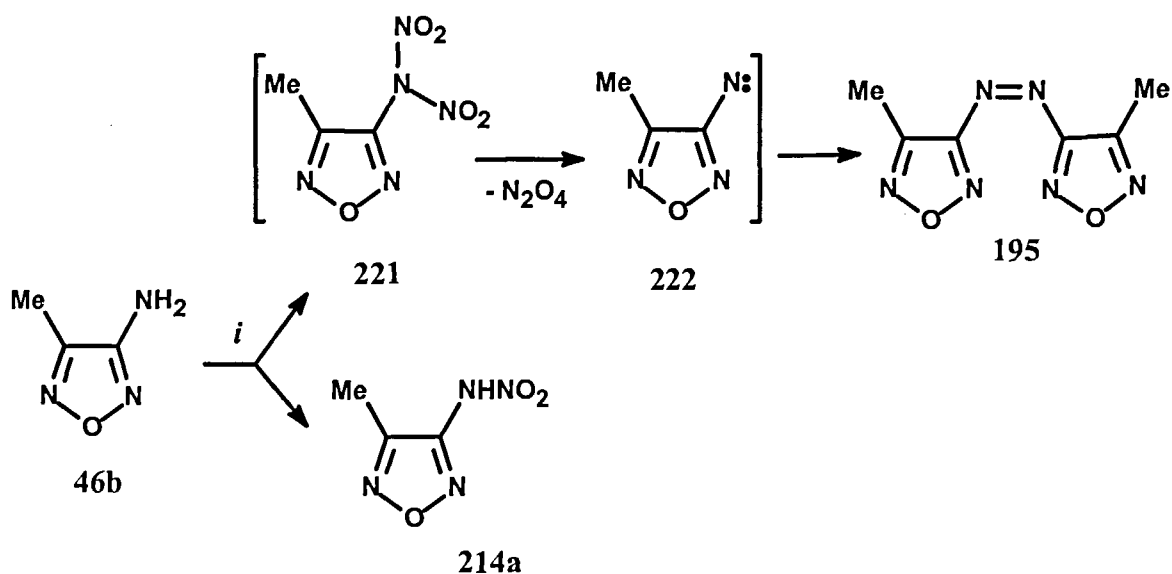


Схема 103. Реагенты и условия: *i*, BF_4NO_2 , MeCN.

В попытке улучшить результат нитрования с помощью NO_2BF_4 , осуществлено предварительное силилирование аминогруппы соединения **46b**. Нитрование силильного производного **223** в CH_2Cl_2 при -30°C позволяет получить нитрамин **214a** с выходом 89-93% (Схема 104).

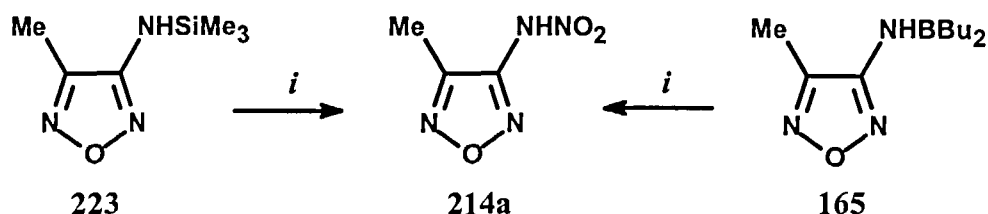
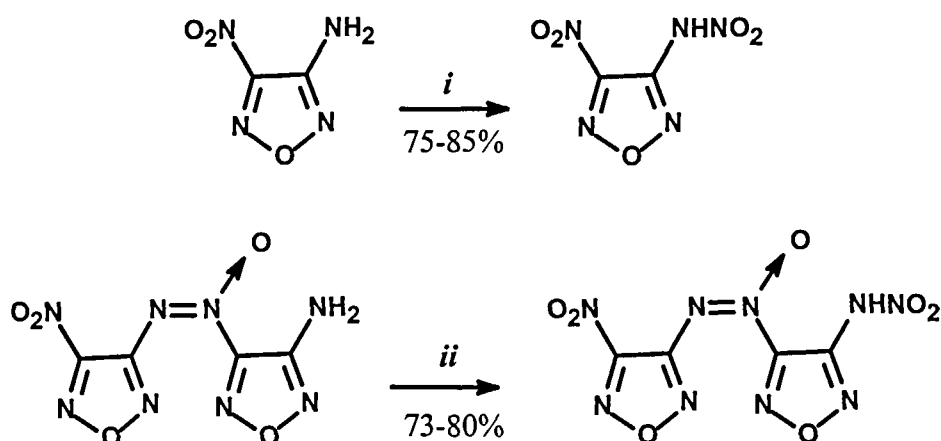


Схема 104. Реагенты и условия: *i*, BF_4NO_2 , CH_2Cl_2 .

Выше было показано, что борилирование аминогруппы, связанной с фуразановым циклом, повышает ее реакционную способность. Нами впервые показано, что реакция борилированного амина с борфторидом нитрония сопровождается разрывом связи N-B и приводит к образованию нитрамина. Так, обработка производного **165** при -30°C NO_2BF_4 , позволила получить нитрамин **214a** с выходом 85%.

Необходимо отметить, что нитрование алкилароматических соединений часто сопровождается окислительными превращениями алкильных групп, замещением в них α -атомов водорода нитрогруппой. Проведенное исследование показало, что метильная группа, связанная с фуразановым циклом, устойчива к действию всех изученных нитрующих реагентов.

С учетом выявленных особенностей были выбраны условия и для нитрования ряда других первичных аминифуразанов (некоторые примеры представлены на схеме 105). Удаление N_2O_4 из нитрующей смеси является залогом удачного синтеза нитраминов.



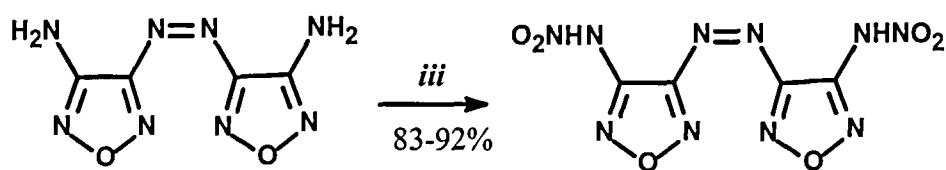


Схема 105. Реагенты и условия: *i*, $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$, 20-40°C; *ii*, HNO_3 , 0-20°C; *iii*, $\text{HNO}_3/(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, ~20°C.

Все нитраминофуразаны являются сильными кислотами и дают стабильные, с химической точки зрения, соли как с металлами, так и различными аминами (аммиаком, гидроксиламином, гидразином, алкиламинами и др.). Термостойкость щелочных солей (Cat = Li, Na, K, Cs) возрастает с увеличением размера катиона. Все они плавятся при нагревании выше 200°C и разлагаются, как правило, со взрывом. При этом, точку плавления не всегда удается зафиксировать. Соли, включающие аммонийные катионы, как правило, менее термически устойчивы, чем щелочные соли тех же нитраминов.

III.6.4. Диазотирование аминифуразанов.

Являясь одной из классических реакций, диазотирование (гет)ароматических аминов широко используется не только в лабораторной практике, но и является составной частью большого числа промышленных производств. Действительно, образующиеся при диазотировании аминов соли диазония - высоко реакционноспособные интермедиаты, которые могут быть вовлечены в разнообразные превращения, давая гамму практически важных соединений, что продемонстрировано на Схеме 106. Реакции могут проходить как без потери азота, давая продукты типа 224a-224d и 224e, либо с выбросом молекулы азота, давая продукт рекомбинации арильного радикала с введенным в реакционную смесь реагентом, типа 225a-d. Даже из этой, далеко не полной схемы, очевидны грандиозные возможности данной методологии.

Однако известно, что возможность и эффективность использования (гет)ариламинов в этих превращениях определяется свойствами Ar фрагмента. В частности, если этот фрагмент включает электронно-акцепторные заместители, то возможности этой методологии сильно сужаются. Чем больше этих заместителей накапливается в молекуле, тем больше трудностей возникает при осуществлении диазотирования. Если соль диазония и удастся получить из такого слабоосновного амина

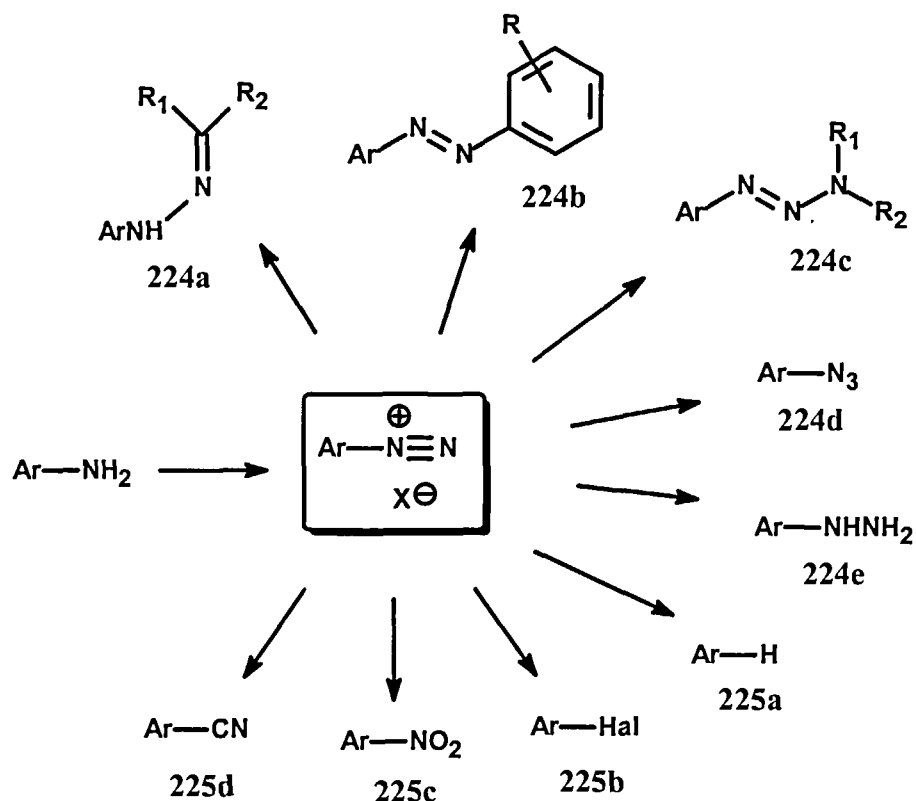


Схема 106. Синтетические возможности солей диазония.

(что обычно достигается лишь в сильноокислых средах), то условия, необходимые для введения ее в последующее превращения, приводят к ее разрушению, препятствуя получению необходимого продукта. Настоящая проблема до сих пор не решена. Отметим, однако, что в отдельных частных случаях удалось осуществить некоторые реакции с использованием слабоосновных аминов.

Попытки вовлечения аминифуранов в реакцию диазотирования предпринимаются уже почти столетие [5,7,10,15,172]. Как и другие слабоосновные амины, АФ «сопротивляются» действию обычно применяемых для этого реагентов при типовых условиях, что препятствует протеканию реакции в желаемом направлении. Исходный амин, однако, растрачивается на побочные процессы. При этом фиксируется два типа побочных реакций (Схема 107). Во-первых, как и в случае, например, нитроанилинов, происходит конденсация образующейся соли диазония с исходным амином, давая соответствующие триазены 226. Во-вторых, аналогично аминопроизводным изоксазолов и 1,2,4-оксадиазолов, при диазотировании аминифуранов протекает реакция деструкции гетероцикла; образующийся промежуточно гетарилкатион-радикал раскрывается, давая более стабильный нециклический интермедиат 27.

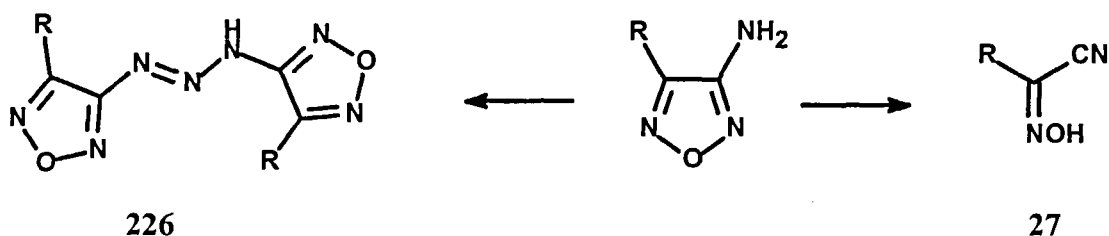


Схема 107. Реагенты и условия: *i*, NaNO₂/H₂O, H⁺/H₂O, 0-20°C.

Помимо указанных трансформаций, соли диазония, полученные из АФ, удалось вовлечь в реакцию азосочетания. Однако известные немногочисленные примеры, пожалуй, лишь являются исключением из правил, которые заключены в схеме 107. Вероятно, единственным стабильно успешным превращением, в которое доселе удалось вовлечь соли диазония, полученные из АФ, является получение азидофуразанов [172]. Соль диазония, полученная из 3-амино-4-метилфуразана **46b**, была превращена в 3-иодо-4-метилфуразан **227a** [172]; однако это единственный успешный пример синтеза галоидфуразана через метод диазотирования. Многочисленные попытки синтеза галоидфуразанов из соответствующих аминов были безуспешны. Галоидфуразаны, таким образом, являются крайне «экзотическими» соединениями; к началу наших исследований было описано лишь пять соединения [15] (за более чем столетнюю историю химии фуразанов!).

Тем не менее, мы полагали, что исчерпаны еще не все возможные подходы для замены аминогруппы на галоид при фуразановом цикле.

Анализ показал, что первая стадия процесса, а именно реакция диазотирования АФ, реальна и может быть осуществлена в тех или иных условиях. Проблемы возникают при попытках осуществления второй стадии – замены диазониевой группы на галоген. Этот второй этап превращения пытались осуществить в условиях стандартной реакции Зандмейера [172], когда вводимые в реакцию соли меди катализируют разложение соли диазония и, что существенно, активируют образующийся при этом (гет)арильный катион-радикал.

Электроно-акцепторный характер фуразанового цикла, очевидно, не благоприятствует превращению его в катион-радикал. Мы предполагаем, что более предпочтительным в ряду фуразана, был бы радикальный путь превращения. При этом, генерируемый из соли диазония фуразанильный радикал не только крайне активен, но и еще способен к перемещению радикального центра по контуру цикла (что и приводит к раскрытию цикла с образованием в конечном счете цианоксимонов **27**). Дополнительная

активация фуразанильного радикала в условиях реакции Зандмейера приводит к его разрушению.

Исходя из этого, мы предположили, что для достижения успеха необходимы условия, при которых промежуточные частицы будут не активироваться, а, наоборот, стабилизироваться. Т.е. в реакционной среде не нужны катализаторы Зандмейера (традиционно, это соли меди). Помимо этих катализаторов, активации промежуточных частиц способствует высокая полярность среды (традиционно, это водно-солевые системы с различной pH). Снижение полярности среды могло стать ключом к решению проблемы.

С нашей точки зрения наиболее привлекательна процедура, основанная на *неводном диазотировании*. В литературе описано лишь несколько примеров применения такого рода условий. Так, сообщалось что нагревание (80-100°C) различных аминов (анилины [179,180], аминопиримидины [181-184], аминоимидазолы [185]) с алкилнитритами в диiodометане дает соответствующие иодпроизводные с умеренными выходами. По мнению исследовавших этот процесс авторов, процессе состоит в образовании диазониевых интермедиатов, их гомолизе до свободных (гет)арильных радикалов, которые превращаются в иодо(гет)арилы отрывом/захватом иода от растворителя. Замена диiodометана на бромформ или хлороформ приводит к образованию соответствующих бром- или хлоро(гет)ариллов.

В нашем случае, однако аналогичная процедура диазотирования-иодирования 3-амино-4-метилфуразана **46b** хотя и привела к образованию иодпродукта **227a**, но с низким выходом (18% по данным ГЖХ). Основным продуктом при этом был гидроксиминоацетонитрил **27** (65%). Более того, свойства (летучесть, хроматографическая подвижность) иодфуразана **227a** и диiodметана столь сходны, что их разделение крайне трудоемко.

Известно также, что иодобензол может быть получен при реакции анилина с изоамилнитритом и иодом в кипящем бензоле или CCl_4 [186]. Следуя этому сообщению, мы попытались синтезировать иодфуразан **227a** диазотированием/иодированием амина **46b** обработкой его смеси с иодом алкилнитритами в среде различных растворителей. При реакции амина **46b** с иодом (1 экв.) и *i*-Amyl-ONO (1.5 экв.) в MeCN при комнатной температуре был получен 62% (по ГЖХ) выход иодопроизводного **227a**. Однако, препаративный выход продукта **227a** составил лишь 22%. Использование *i*-Pr-ONO дало соединение **227a** с 65% выходом по ГЖХ, а было выделено с выходом только 26%. Замена MeCN на глим приводит к снижению выхода, а при проведении реакции в этилацетате попытки выделить продукт **227a** были безуспешны. В типовой методике, для выделения продукта реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 , промывали водой, сушили и упаривали.

Продукт очищали хроматографически. Трудности выделения связаны с высокой летучестью и растворимостью продукта.

Специальными опытами было показано, что при упаривании раствора соединения **227a** в CH_2Cl_2 теряется около 30% продукта. При наличии в растворителе примесей алкилнитритов или соответствующих спиртов потери (в зависимости от количества примесей) могут составлять до 90%.

После выяснения этих моментов стала очевидна необходимость применения реагентов, не содержащих органических фрагментов. Мы нашли, что наиболее простым и эффективным реагентом для превращения аминифуразана **46b** в иодфуразан **227a** является система $\text{NaNO}_2\text{-I}_2$ в среде $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ (Схема 108). Было исследовано влияние различных факторов (температура, концентрация, порядок смешения, наличие соразтворителя и др.) на выход продукта.

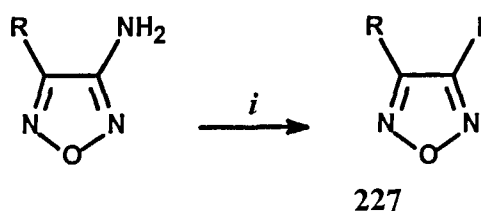


Схема 108. Реагенты и условия: *i*, NaNO_2/I_2 , $\text{MeCN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, $\sim 20^\circ\text{C}$.

| | R | Выход 227 , % | |
|-------------|-----------------|----------------------|---------|
| | | По ГЖХ | Препар. |
| 227a | Me | 56 | 35 |
| 227b | Et | 52 | 38 |
| 227c | OMe | 64 | 29 |
| 227d | NH ₂ | 27 | 21 |
| 227e | Br | 51 | 28 |
| 227f | I | 55 | 37 |
| 227g | Ph | 48 | 35 |

Наиболее предпочтительными оказались условия, при которых к суспензии амина **46b** и иода в смеси $\text{MeCN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ при комнатной температуре присыпали сухой NaNO_2 .

Эта методология, совмещающая *неводное диазотирование* с галогенированием, была успешно применена для синтеза серии иодифуразанов (Схема 108). Реакция легко протекает за 2-3 часа.

Цианоксимы **27** и триазены **226**, являющиеся при классическом диазотировании основными продуктами, при этом образуются, как побочные продукты. Однако их плохая растворимость в неполярных растворителях не затрудняет очистку. Попытки получить иодифуразанов из аминифуразанов, включающих сильный электроно-акцепторный заместитель (например, нитро-, циано- или азо-группу) были безуспешны.

Если в качестве реагента вместо иода использовать хлор или бром, то могут быть получены соответствующие галогидфуразаны **228** и **229** (Схема 109). Однако выходы продуктов при этом фиксируются более низкие (по ГЖХ менее 30%), а в реакционных смесях образуются более сложные смеси веществ. Отметим также, что летучесть бром- и, особенно, хлорпроизводных еще более высокая. В индивидуальном виде удалось

выделить лишь единичные соединения, содержащие полярные либо объемные заместители.

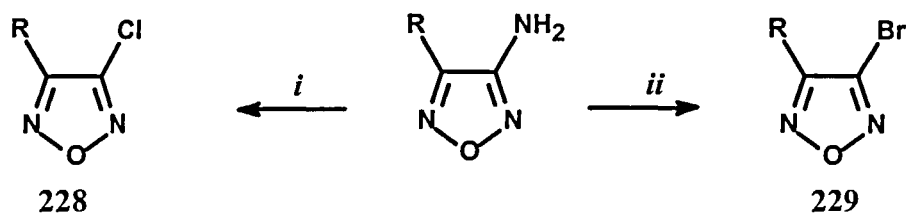


Схема 109. Реагенты и условия: *i*, NaNO₂/Cl₂, MeCN/CH₂Cl₂, ~20°C;

ii, NaNO₂/Br₂, MeCN/CH₂Cl₂, ~20°C

Несмотря на то, что выходы хлор- 228 и бромпроизводных 229 пока не высоки, это наиболее простой общий способ получения этих соединений. Заметим, использованы далеко не все возможные пути оптимизации этой реакции.

Таким образом, разработан первый общий способ получения галоидфуранов из аминифуранов. Впервые стала реальной возможность получения этих соединений, а значит, и появились перспективы их исследования.

III.7. Реакции нитрофуразанов

[28,30,91,97,112,113,115,117,121,123,125,129,130,132,134-139,141,144-146,187-207].

Значительные успехи теоретической органической химии, в области реакций ароматического нуклеофильного замещения, сделанные за последние 50 лет, связаны с выявлением множества особенностей, обусловленных разнообразием нуклеофугов и нуклеофилов, а также типом разрывающихся и образующихся связей [208-211]. Обнаружение новых нюансов в механизмах конкретных реакций этого типа, а также широкое внедрение в промышленность процессов, базирующихся на нуклеофильных реакциях ароматических соединений, и теперь поддерживают постоянный интерес к ним. В тоже время, аналогичные исследования в ряду гетероароматических соединений скудны и проведены весьма не равномерно [212]. Это вызвано не только дополнительными проблемами, обусловленными присутствием гетероатомов в нуклеофуге, но, в ряде случаев, и малой доступностью объектов для изучения.

Как было описано выше (см., схема 82), в ходе работ в области производных фуразана мы разработали эффективный метод синтеза 3-нитро-4-R-фуразанов **187**. 3-Нитро-4-R-фуразаны **187** - реакционноспособные субстраты для реакции нуклеофильного замещения. С химической точки зрения, это нуклеофуги, включающие: (i) пятичленный гетероароматический цикл - фуразан, обладающий сильным электроноакцепторным эффектом, сравнимым с аналогичным эффектом динитрофенильной группировки; (ii) нитрогруппу в качестве уходящей группы; (iii) орто-расположение заместителей.

Химия нитрофуразанов, а также других производных фуразана, пригодных для реакций нуклеофильного замещения, обобщена в недавних обзорах [12, 14, 15].

При S_N2 реакциях нитрогруппа, как уходящая группа, близка по подвижности фтору и значительно эффективнее хлора [208-211]. В тоже время, нитросоединениям присущи специфические свойства, порой осложняющие желаемое направление реакции [213]. Это, во-первых, способность нитросоединений в реакции проявлять окислительные свойства. При этом такие реагенты, как, например, тиолы или анилины, растрачиваются в основном на побочные процессы. Во-вторых, образующийся в процессе замещения нитрогруппы нитрит-ион, способен конкурировать с заведомым нуклеофилом [214], также порождая побочные продукты. В-третьих, активированные нитросоединения могут выступать в качестве нитрозирующих или нитрующих реагентов по отношению к субстратам, используемым в качестве нуклеофилов.

Уже более 30 лет известно о целесообразности использования нитрофуранов в качестве взрывчатых веществ и компонентов различных энергетических составов. Это обстоятельство стимулировало развитие химии этих соединений. Изучение химической стабильности и совместимости, а также возможностей целенаправленной модификации нитрофуранов являются важными и актуальными задачами.

На протяжении ряда лет нами изучались реакции нитрофуранов с различными N-, O-, S- и C-нуклеофилами. Исследования показали, что использование нитрофуранов в реакциях нуклеофильного замещения открывает новые оригинальные возможности этой реакции и является эффективным инструментом для получения малодоступных или недоступных иными способами производных. Необходимо отметить, что общие универсальные методы получения фуранов с такими заместителями, как гидрокси-, алкокси-, феноксигруппами и их тиоаналогов, а также вторичных и третичных фуразаниламинов ранее отсутствовали. В тоже время, введение этих заместителей к фуразановому циклу могло бы стать инструментом для коррекции фармакологических свойств, присущих производным фуразана (седативный эффект [5], блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов [215], мускариновые агонисты [216] и др.). Исследования по превращению нитрофуранов в указанные производные, таким образом, являются базисом для создания технологий двойного применения.

III.7.1. Реакции с аммиаком.

Мы показали, что взаимодействие водного раствора аммиака с 3,4-динитрофураном **230** приводит к образованию смеси amino- и гидроксифуранов. Селективное замещение одной нитрогруппы в соединении **230** гладко проходит при действии избытка насыщенного раствора аммиака в безводном хлороформе или CCl₄ (схема 110). При этом изменение температуры от -10°C до кипения практически не сказывается на выходе амина **196**, который составляет 95-100% (данные ГЖХ, препаративный выход 85-90%).

В растворе ДМСО, ацетонитрила, глима или бензола эта реакция дает более низкий выход соединения **196**. Так, например, в безводном ацетонитриле, при -10°C и соотношении **230** и NH₃ равном 1:2, образуется 17% соединения **196**, а также 35% 3-гидрокси-4-нитрофуразана **231a** и 40% его аммониевой соли **231b**. Двукратное увеличение количества аммиака позволяет повысить выход амина **196** до 48%, а в качестве побочного продукта была получена только соль **231b** (37%). Образование гидроксипроизводного обусловлено участием в реакции нитрит-иона, способного выступить в качестве O-

нуклеофила в диполярном растворителе. В присутствии влаги выход гидроксипроизводных еще более увеличивается.

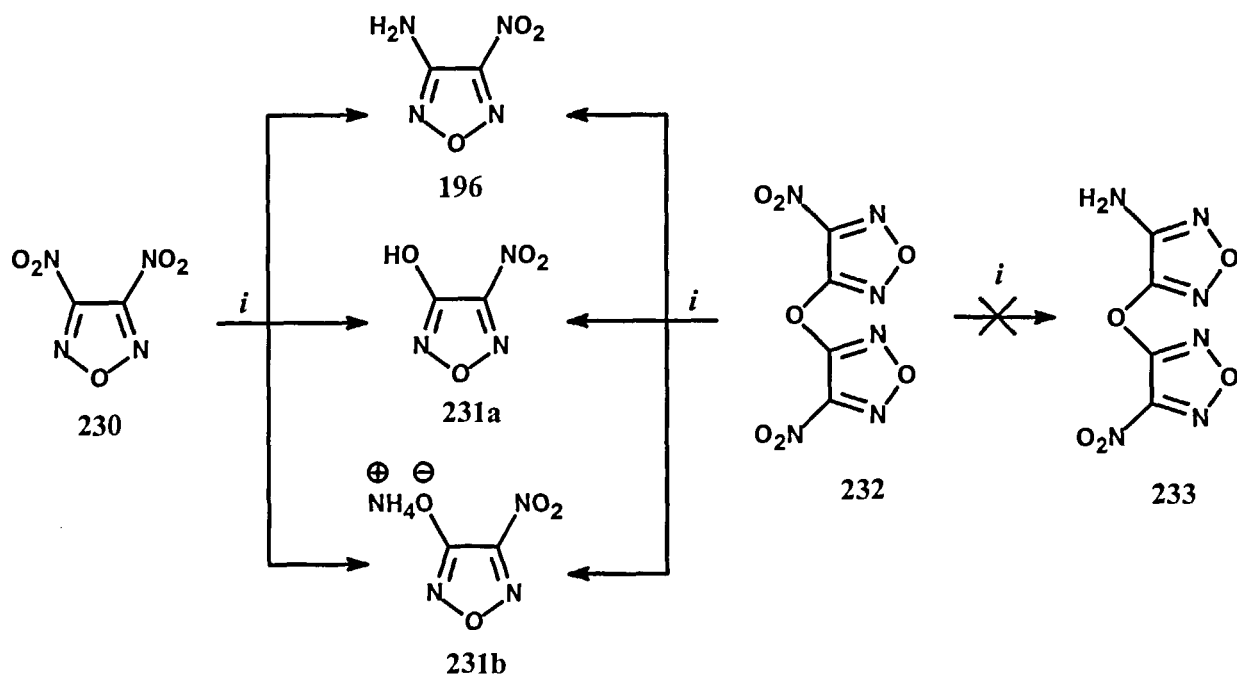


Схема 110. Реагенты и условия: *i*, NH₃, растворитель, -10-70°C.

Необходимо отметить, что при эквимольном соотношении соединения **230** к аммиаку, независимо от растворителя, реакция осложняется образованием не только гидроксифуразанов, но и других побочных продуктов. Образование последних обусловлено диазотированием соединения **196** и последующими превращениями промежуточной соли диазония.

Весьма интересным, с практической точки зрения, является аминонитроэфир **233**. Однако, реакция 4,4-динитродифуразанилового эфира **232** с аммиаком в хлорорганическом растворителе или MeCN проходит исключительно *по эфирной связи*, не затрагивая нитрогруппы (схема 110). При этом количественно получен амин **196**; уходящая группа, также количественно, выделяется из реакции как соль **231b**. В реакционной среде не обнаружено (ГЖХ и ТСХ) даже следов несимметричного эфира **233**. Таким образом, впервые показано, что при активирующем влиянии нитрогруппы в качестве уходящей группы может выступать фуразаноксигруппа.

Реакция нитрамина **218** с аммиаком в хлороформе протекает медленно, при этом образуется все тот же амин **196**. В среде MeCN замещение нитраминного фрагмента проходит быстро, и амин **196** может быть выделен с выходом 54% (в расчете на один фуразановый цикл) уже через 0.5 ч после начала реакции (Схема 111). Заметим, что в этих

условиях и выход, и скорость образования амина **196** из нитрамина **218** и эфира **232** близки. Как и в случае эфира **232**, продуктов, получающихся замещением нитрогруппы при фуразановом цикле, такого, например, как соединение **234**, зафиксировано не было. Попытки выделить вещества, образующиеся из отщепляющегося нитраминного фрагмента исходной молекулы, не увенчались успехом.

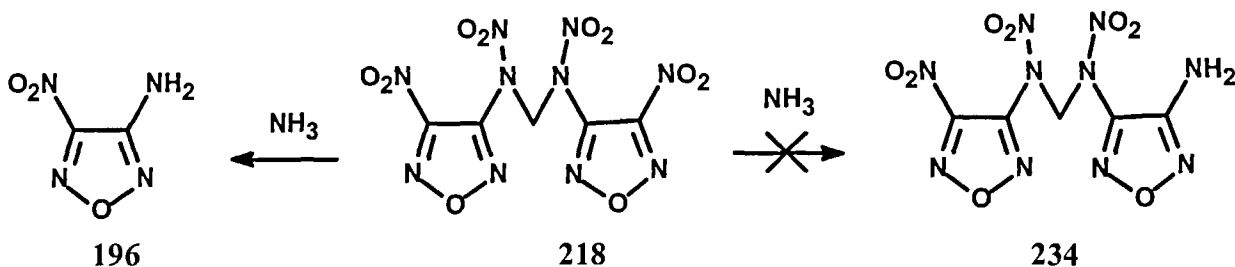


Схема 111. Реагенты и условия: *i*, NH_3 , MeCN, 20°C.

Таким образом, нитраминогруппа является еще одной группой при фуразановом цикле, которая может быть замещена при действии нуклеофилов.

4,4-Динитроазофуразан **195d** реагирует с аммиаком в среде безводного хлороформа столь же легко, как и соединение **230**. При этом, однако, могут образовываться как моноамин **188**, так и диамин **205** (схема 112). Соль **235** получается в качестве побочного продукта (1-7%). В случае соединения **195d** преимущественного образования того или иного продукта можно добиться изменением соотношения реагентов и температуры. Реакция, очевидно, протекает последовательным замещением нитрогрупп. Моноамин **188** при аналогичной обработке практически количественно (96%) превращается в диамин **205**.

Использовании 1,25*N* раствора аммиака в хлороформе, при соотношении **195d**: NH_3 равном 1:2, приводит при комнатной температуре к образованию моноамина **188** с выходом 79%; диамин **205** получается при этом с выходом 13%. Заметим, получение моноамина **188** окислением диамина **205** является крайне трудоемким процессом.

Аналогично эфиру **232**, при обработке раствором аммиака в CHCl_3 эфирная связь соединения **236** рвется в первую очередь. При этом соль **235** выпадает в осадок (Схема 112). Однако, как и в случае азосоединения **195d**, нитрогруппа образующегося аминонитросоединения **188** также подвергается замещению, приводя к диамину **205**. Тем не менее, при 0°C и соотношении соединения **236** к NH_3 равном 1:2.5 выход моноамина **188** может достигать 85%. Необходимо отметить, что в то время как различие в реакционной способности нитросоединения **230** и эфира **232** существенно, для соединений **195d** и **236** оно, если и есть, то минимально.

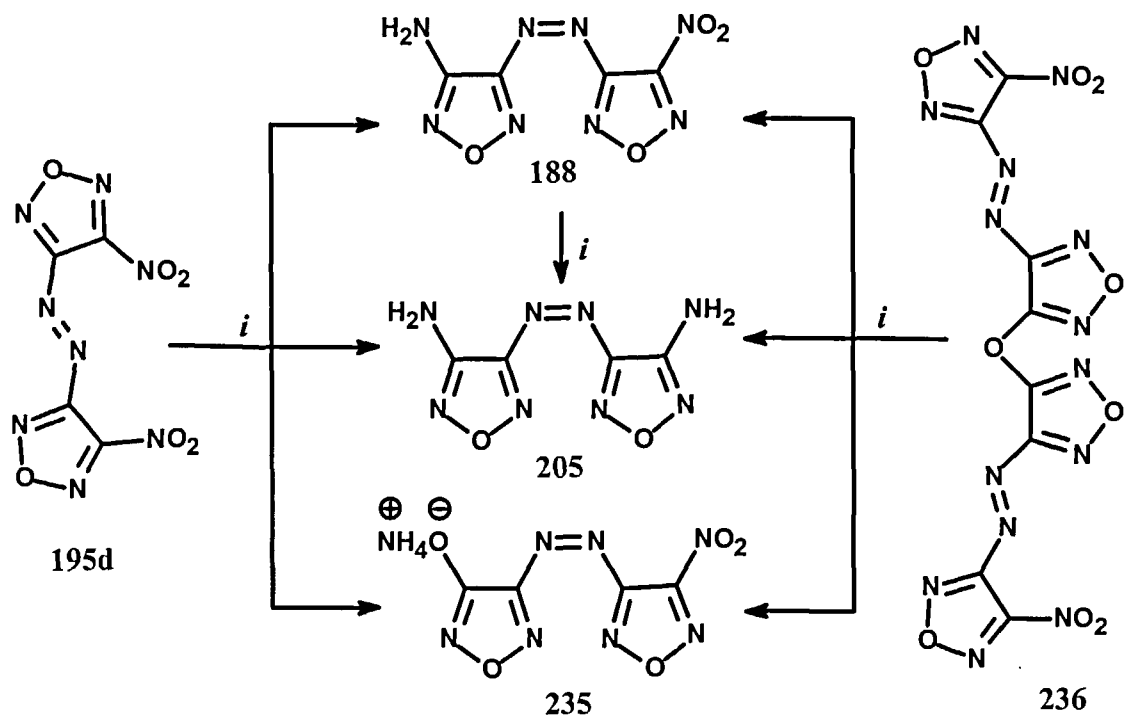


Схема 112. Реагенты и условия: *i*, NH₃, CHCl₃, 0-20°C.

В противоположность этому неожиданный результат был получен в реакции аммиака с 4-нитро-4'-хлоразофуразаном 237 в хлороформе. Даже при большом избытке аммиака и длительном времени реакции происходит замещение лишь нитрогруппы (Схема 113).

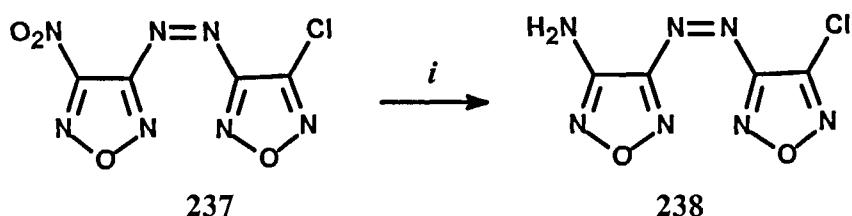


Схема 113. Реагенты и условия: *i*, NH₃, CHCl₃, 20°C.

Обе нитрогруппы в трифуразане 239 и тетрафуразане 240 при обработке аммиаком в хлороформе легко замещаются даже при пониженной температуре (Схема 114). Попытки получить продукты моно-замещения были не удачны.

Замена азо-группы в соединении 195d на азоксигруппу существенно отражается на реакционной способности. Мы обнаружили, что обработка 4,4-динитроазоксифуразана 241 избытком аммиака в среде безводного хлороформа приводит к образованию пяти продуктов (схема 115).

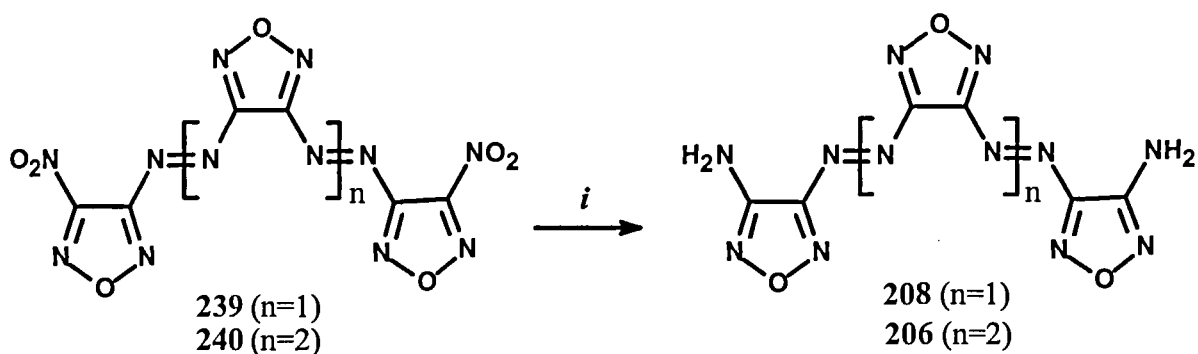


Схема 114. Реагенты и условия: *i*, NH₃, CHCl₃, 20°C.

Из двух концевых нитрогрупп легко замещается та, которая находится при фуразановом цикле, соседнем с атомом азота N-оксидной группы (*центр А*), давая моноамин **242** (выход до 70%). Лишь незначительная (менее 1%) часть вещества **241** расходуется на реакцию по *центру С*. В то же время, параллельно протекает реакция по *центру В*, приводя к амину **196** (выход до 35%). То есть, в качестве уходящей группы выступает фуразанилдиазеноксидный фрагмент. Вероятно, этот фрагмент в условиях реакции представляет собой диазотат анион, который реагирует с избытком аммиака, продуцируя азид **243** и триазен **226**, которые были выделены с выходами 3-5 и 7-13%, соответственно.

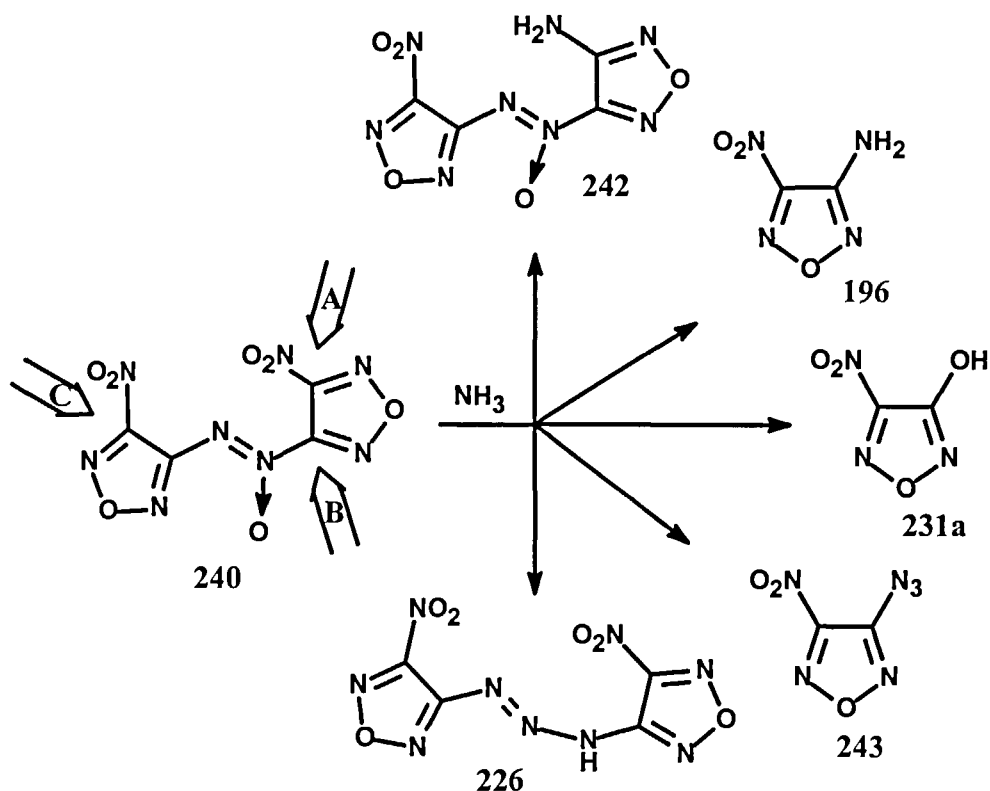


Схема 115. Реагенты и условия: NH₃, CHCl₃, 20°C.

Интересный результат был получен при реакции аммиака в безводном CHCl_3 с динитрополиазоксифуразаном, таким как соединение **244**, включающим пять потенциальных центров реагирования (*центры A-E*) (Схема 116), что предполагает возможность образования более десяти продуктов.

Однако мы обнаружили, что обработка полиазоксисоединения **244** раствором аммиака в хлороформе приводит к образованию лишь двух продуктов (Схема 116). Первый продукт, соединение **242**, образовывался в результате реакции по *центру C*, второй, соединение **245**, - по *центру D*, и включал три фуразановых цикла.

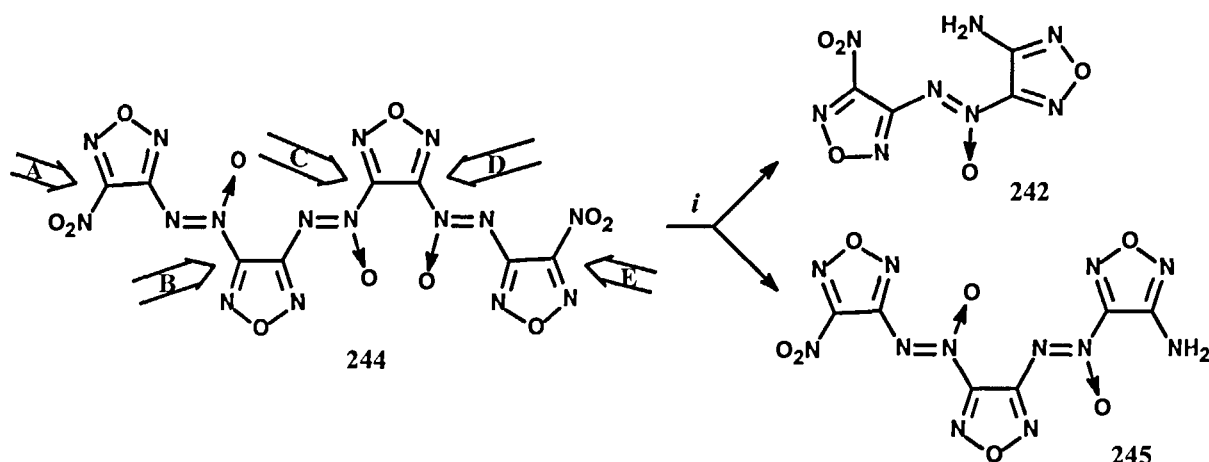
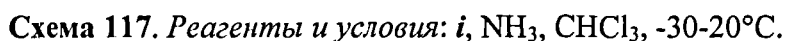


Схема 116. Реагенты и условия: *i*, NH_3 , CHCl_3 , 20°C .

Суммарный выход продуктов составлял 92-96%. Оба вещества образовывались путем нуклеофильного замещения при одном фуразановом цикле, содержащем две азоксигруппы, связанных с циклом $\text{N}(\text{O})$ атомом азота. Т.е. фуразанилдиазеноксидная группа оказалась в этом случае более подвижной, чем нитрогруппа.

Взаимное расположение нитро- и азокси-групп определено на основании данных ЯМР ^{13}C и ^{14}N . Сигналы атомов углерода связанных с нитрогруппой и $\text{N}(\text{O})$ атомом азота азоксигруппы уширены ^{13}C - ^{14}N взаимодействием. Идентификация дислокации $\text{N}(\text{O})$ атомов азота азоксигруппы была сделана с помощью селективного двойного ^{13}C - $\{^{14}\text{N}\}$ гетероядерного резонанса.

4,4'-Динитро-3,3'-бифуразан **246** при действии аммиака в CHCl_3 преимущественно дает диаминопроизводное **77** (Схема 117). Даже при -30°C и недостатке аммиака удастся получить не более 35% моноамина **247**; при этом в реакционной массе присутствуют как исходное соединение **246**, так и диамин **77**.



Интересно, нагревание в автоклаве 3-метокси-4-нитрофуразана **249** (Alk = Me) с аммиаком приводит к замещению как нитро-, так и метоксигрупп (Схема 119), давая диамин **76** с выходом 78%. Аналогичный результат (75-81%) был получен при использовании и других 3-алкокси-4-нитрофуразанов **249** (R = Et, Pr, Bn) или аналогичных феноксипроизводных.

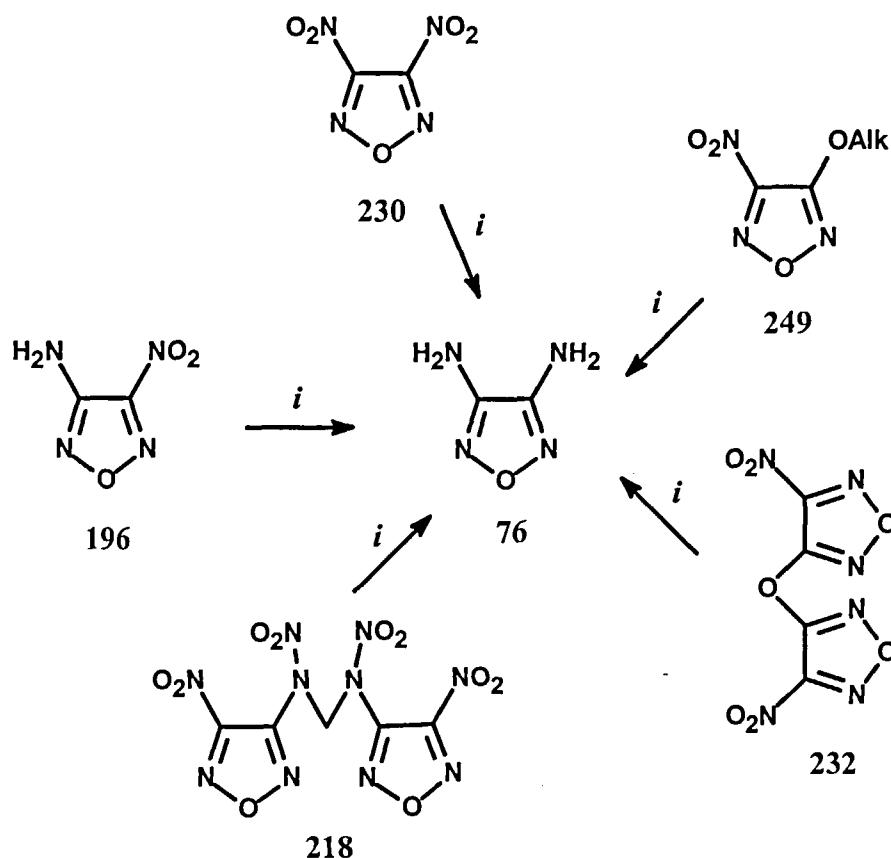


Схема 119. Реагенты и условия: NH_3 , бензол, 120-130°C, автоклав.

Реакция, очевидно, проходит постадийным замещением заместителей. Необходимо отметить, что алкокси- и фенокси-группы, связанные с фуразановым циклом, могут также подвергаться замещению аммиаком если они активированы отличными от нитрогруппы электронно-акцепторными заместителями (например, азо-группой). Так, обе метоксигруппы в трифуразане **250a** и тетрафуразане **250b** при обработке избытком аммиака в автоклаве легко замещаются, давая соответствующие диамины **206** и **208** с количественными выходами (Схема 120). При недостатке аммиака получается сложная смесь продуктов.

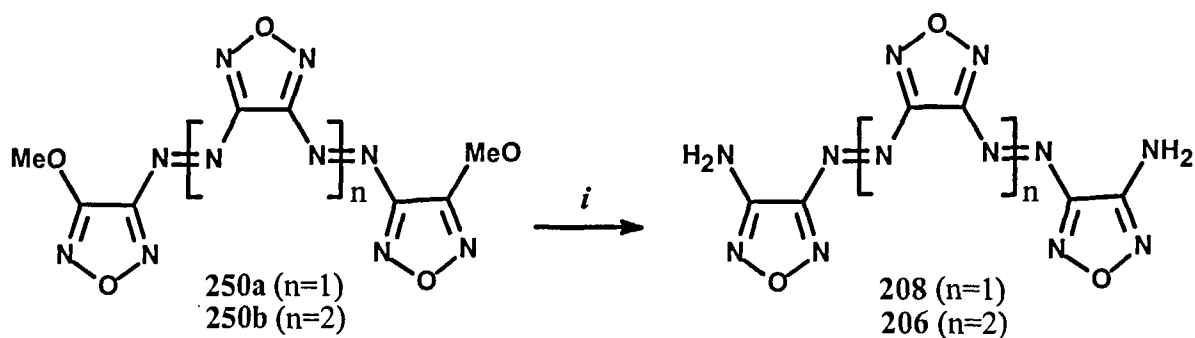


Схема 120. Реагенты и условия: NH_3 , бензол, 120-130°C, автоклав.

Таким образом, нитрогруппа при фуразановом цикле может выполнять как роль уходящей, так и активирующей группы, облегчающей замещение второго заместителя, такого, например, как OR, N(NO₂)R или фуразанилдиазеноксидной группы. Сведения о группах, способных к замещению при действии нуклеофилов, крайне важны при выборе пути синтеза сложных производных фуразана. Использование OR или N(NO₂)R в качестве уходящих групп в фуразановом ряду может быть рекомендовано для эффективного применения в процессах, где не желательно присутствие нитрит-иона, поставляемого в реакционную среду в процессе замещения нитрогруппы.

III.7.2. Реакции с первичными и вторичными аминами.

Более нуклеофильный, чем аммиак, метиламин, не реагирует с динитросоединением **230** в безводных условиях ни в среде CH₂Cl₂, CHCl₃ или CCl₄, ни ацетонитрила. Однако, взаимодействие хлороформного раствора соединения **230** с водным раствором метиламина (двухфазная система) проходит практически мгновенно с образованием продукта монозамещения **251** с 85% выходом (Схема 121).

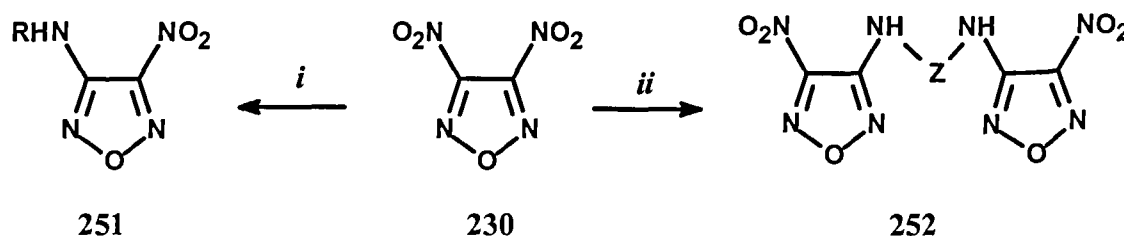


Схема 121. Реагенты и условия: *i*, RNH₂, растворитель, 0-20°C;

ii, диамин, растворитель, 0-20°C.

Необходимо отметить, что С-замещенные производные метиламина реагируют с соединением **230** как в безводных условиях, так и в системе органический растворитель-вода. При этом в мягких условиях проходит селективное замещение одной нитрогруппы (Схема 121). Генерируемый в процессе реакции нитрит-ион реагирует с исходным амином, превращая его в соответствующий спирт (по данным ГЖХ). Т. к. нуклеофильность образующегося спирта намного ниже, чем амина, этим побочным процессом можно пренебречь, но лишь в том случае, когда можно взять избыток амина (*Метод А*, более 2 молей амина на одну нитрогруппу). Однако, в случае использования дорогостоящих аминов, этот прием не целесообразен. Проблема дезактивации нитрит-

иона также крайне актуальна при реакции соединения **230** с диаминами. Для выявления условий, позволяющих получить продукт при использовании лишь 1 моля амина, была изучена, в качестве модельной, реакция соединения **230** с бензиламином. При этом в реакционную смесь вводились различные добавки, связывающие нитрит-ион. Из таблицы 7 видно, что наиболее эффективным оказалось использование двухфазной системы $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ в присутствии основания. Добавки, как восстанавливающие нитрит ион (мочевина, $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$), так и окисляющие его до ненуклеофильного нитрата ($\text{OC}(\text{NH}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}_2$, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$) также увеличивают выход продукта **251**.

Таблица 7. Влияние условий на выход продукта **251** ($\text{R}=\text{CH}_2\text{Ph}$) в реакции соединения **230** с бензиламином (при мольном соотношении 1:1)

| NN | Растворитель | Добавка, моль | Температура, $^{\circ}\text{C}$ | Время, ч | Выход 3 , % |
|----|---|---|---------------------------------|----------|--------------------|
| 1 | MeCN | NEt_3 (1.2) | $0 \rightarrow 20$ | 0.5 | 41 |
| 2 | Глим | NEt_3 (1.2) | $0 \rightarrow 20$ | 0.5 | 44 |
| 3 | CH_2Cl_2 (<i>Метод В</i>) | NEt_3 (1.2) | $0 \rightarrow 20$ | 0.5 | 47 |
| 4 | CH_2Cl_2 | NEt_3 (1.2) + $\text{OC}(\text{NH}_2)_2$ (1.2) | $0 \rightarrow 20$ | 0.5 | 61 |
| 5 | $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) | NEt_3 (1.2) + $\text{OC}(\text{NH}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}_2$ (1.2) | $0 \rightarrow 20$ | 1 | 53 |
| 6 | $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) | NEt_3 (1.2) + $\text{OC}(\text{NH}_2)_2$ (1.2) | $0 \rightarrow 20$ | 1 | 53 |
| 7 | CHCl_3 | $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$ (1) + NEt_3 (2.1) | $0 \rightarrow 20$ | 1 | 65 |
| 8 | глим | LiOH (1) | $-10 \rightarrow 20$ | 3 | 13 |
| 9 | $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) | Na_2CO_3 (1) | $0 \rightarrow 20$ | 3 | 68 |
| 10 | $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) (<i>Метод С</i>) | NaHCO_3 (2) | $0 \rightarrow 20$ | 3 | 70 |
| 11 | $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) (<i>Метод D</i>) | Na_2CO_3 (1) + $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (0.5) | $0 \rightarrow 20$ | 2 | 76 |
| 12 | $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) | NEt_3 (0.5) + Na_2CO_3 (1) + $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (0.5) | $0 \rightarrow 20$ | 2 | 83 |

Серия первичных моно- и диаминов была введена в реакцию с соединением **230**. Для синтеза были использованы методики – **A-D**. Известно, что многие первичные амины доступны в виде солей. *Метод С* наиболее удобен для их использования. При этом не требуется предварительное выделение чистого основания; добавление пропорционального количества бикарбоната натрия в реакционную смесь для нейтрализации кислоты, входящей в состав аммониевой соли, обеспечивает гладкое протекание процесса. Выходы продуктов обычно составляют 70-85%.

При смешении нитрофуранов с анилином, изомерными толуидинами или нафтиламинами наблюдается интенсивное окрашивание реакционной смеси; отщепляющаяся от фуранового цикла нитрогруппа выступает в качестве

дiazотирующего агента по отношению к этим ариламинам, а последующие реакции азосочетания приводят к побочному образованию серии азокрасителей. Введение в реакционную смесь различных добавок, аналогично указанным в таблице 7, не приводит к заметному снижению побочных процессов. Лишь в единичных случаях удается выделить индивидуальные (ариламино)фуразаны (Схема 122). Оказалось, однако, что обработка динитрофуразана **230** трехкратным избытком ариламинов при охлаждении в растворе CCl_4 позволяет получить необходимые продукты. Низкая растворимость продуктов **253** в CCl_4 препятствует их участию в побочных реакциях азосочетания.

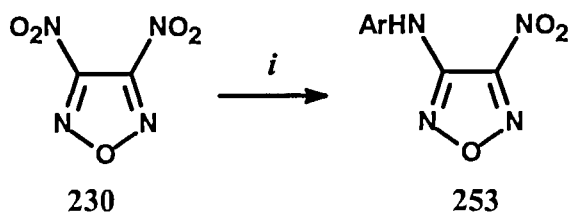


Схема 122. Реагенты и условия: *i*, ArNH_2 , CCl_4 , 0-20°C.

Взаимодействие соединения **230** со вторичными алкиламидами приводит к соответствующим тризамещенным фуразановым аминам **254** (Схема 123). Однако и в этом случае замещаемая нитрогруппа инициирует побочные реакции; часть исходного диалкиламина расходуется на образование соответствующего нитрозоамина **255**.

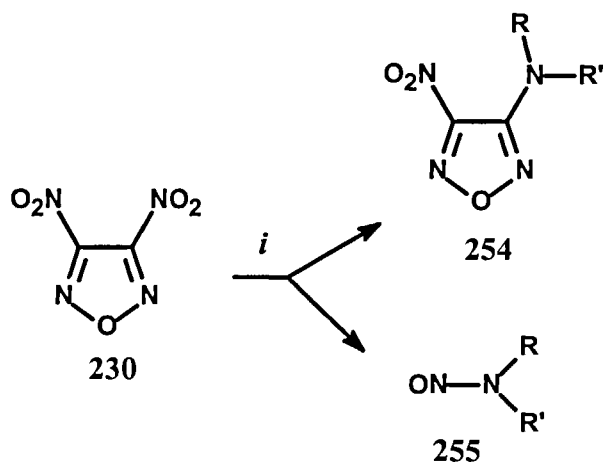


Схема 123. Реагенты и условия: *i*, $\text{RR}'\text{NH}$, растворитель, 0-20°C.

Несмотря на то, что нитрозоамины **255** легко могут быть отделены от продукта основной реакции обычными методами, образование этих токсичных соединений крайне

не желательно. Незначительные модификации условий реакции, аналогичные упомянутому выше (см. таблицу 7), позволяют получать целевые соединения с выходами более 70%. Однако предпочтительным в этом случае является *метод D*, обеспечивающий подавление побочного образования нитрозаминов **255**.

Аналогично соединению **230** легко реагируют с аминами и другие 3-нитро-4-R-фуразаны, содержащие электроноакцепторные заместители R. Так, обе нитрогруппы в соединениях **247** и **195d** замещаются при обработке избытком вторичных аминов в хлороформе при комнатной температуре за несколько минут, давая диамины **256** и **257** с выходами 74-95% (схема 124). При взаимодействии эквимольных количеств бифуразана **247** и морфолина в присутствии триэтиламина образуется сложная смесь продуктов, из которой удалось выделить целевой продукт монозамещения **258** с выходом 7%. Получение продуктов монозамещения из азосоединения **195d** крайне трудоемко и, после хроматографического разделения, дает целевые продукты с выходами менее 5%.

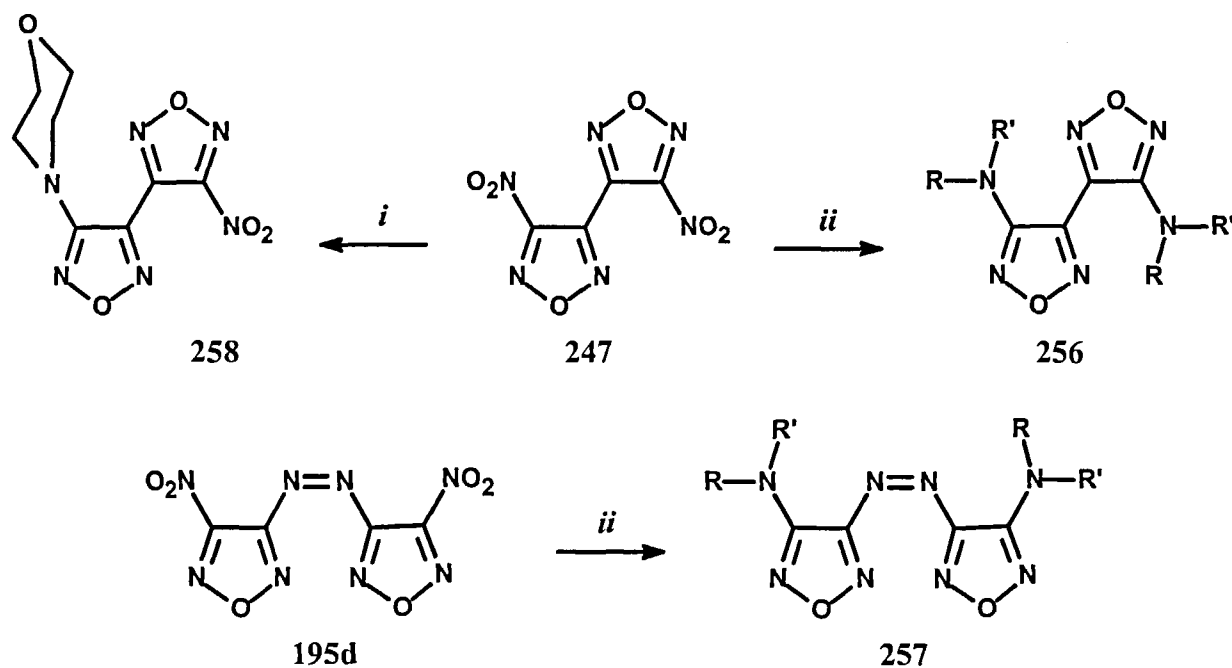


Схема 124. Реагенты и условия: *i*, RR'NH (недостаток), растворитель, 0-20°C;

ii, RR'NH (избыток), растворитель, 0-20°C.

Несимметричные амины **259** были легко получены с выходами 78-81% при обработке моонитросоединения **188** избытком соответствующего амина в растворе ацетонитрила или ДМСО (Схема 125).

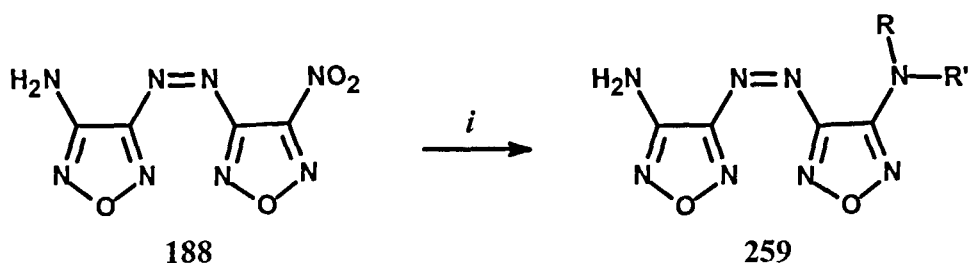


Схема 125. Реагенты и условия: *i*, RR'NH (избыток), MeCN, 0-20°C.

Нитрогруппа при фуразановом цикле, содержащем донорный заместитель, как в соединениях **196**, **248** и **260**, замещается вторичным амином лишь при многочасовом кипячении в избытке последнего (Схема 126). Выходы продуктов **261** не превышают 40%.

Необходимо отметить, что соединения **261** также образуются, хотя и с небольшими выходами (3-10%) при нагревании аминифуранов **46b**, **52** и **76** в растворе соответствующих вторичных аминов в автоклаве при 150-160°C. Т.е. возможно протекание реакции переаминирования.

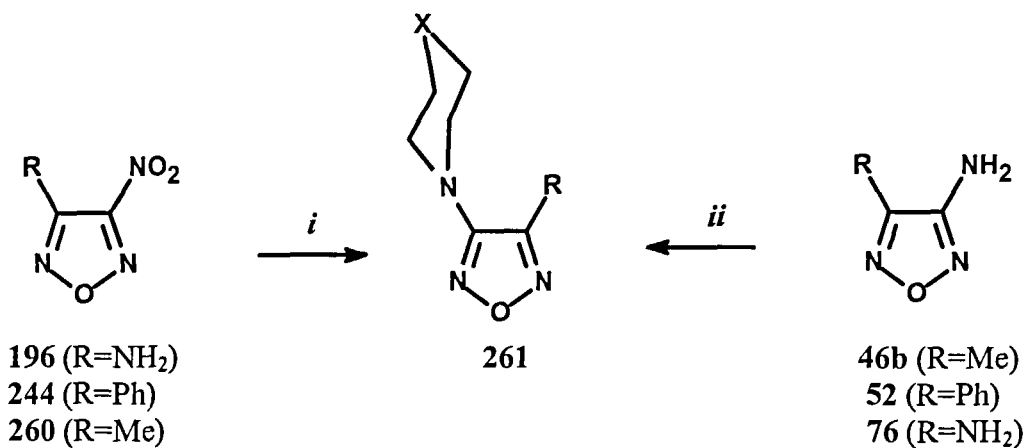


Схема 126. Реагенты и условия: *i*, RR'NH (избыток), кипячение;
ii, RR'NH (избыток), 150-160°C, автоклав

Взаимодействие нитросоединения **262** как с первичными, так и вторичными алкиламинами сопровождается побочным раскрытием 1.2.4-оксадиазольного цикла с образованием сложной смеси продуктов. Хроматографическое разделение позволяет выделить целевые продукты **263a** и **263b** с 30 и 22% выходами, соответственно (Схема 127).

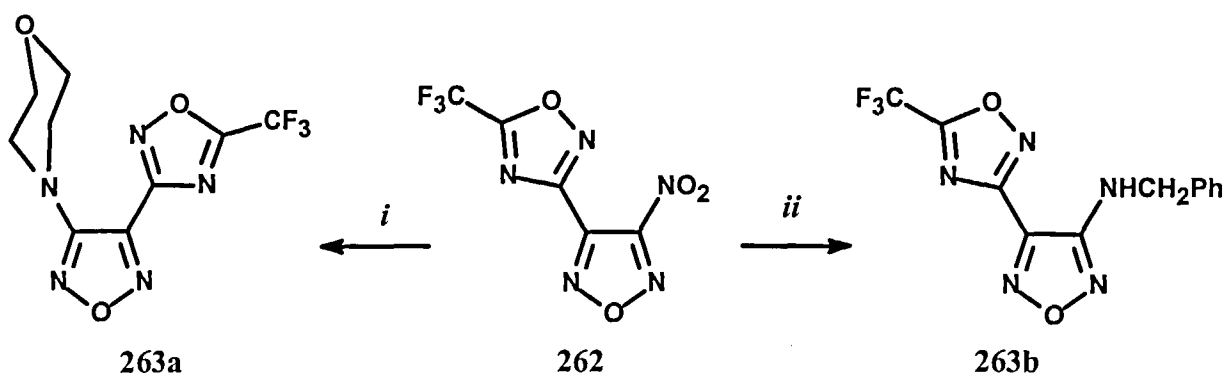


Схема 127. Реагенты и условия: *i*, морфолин, MeCN, 20°C;
ii, бензиламин, CHCl₃, 20°C.

Однако, аналоги соединений **263**, в которых CF₃-группа заменена на Me- или CCl₃-группы, этим методом получить нельзя, т.к. соответствующие исходные соединения при действии нуклеофилов подвергаются более глубоким превращениям.

Таким образом, найдены условия, позволяющие эффективно получать первичные, вторичные и третичные аминифуразаны из нитрофуразанов. Это открывает широкие возможности для получения труднодоступных или недоступных иными путями производных фуразана.

III.7.3. Реакции с неорганическими основаниями.

Обработка нитрофуразана, содержащего неактивный заместитель R, в растворе органического растворителя, смешивающегося с водой (ацетон, MeCN, ДМФА, ДМСО и др.), избытком водного раствора щелочи приводит к образованию гидроксифуразанов **264** с выходами 60-85% (схема 128). Проведение реакции при 40-50°C обеспечивает ее завершение за 5-30 мин; при этом, чем более электроно-акцепторен заместитель R, тем выше скорость реакции.

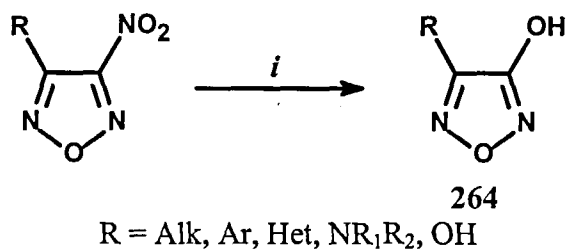
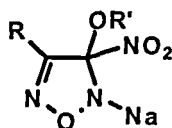


Схема 128. Реагенты и условия: *i*, а) NaOH или KOH, H₂O/органический растворитель, 40-50°C, б) H⁺, 10-20°C.

Как упоминалось выше, фуразановый цикл по электроно-акцепторным свойствам близок динитрофенильному фрагменту. Однако, все представленные реакции, в отличие от реакций активированных ароматических соединений, протекают без изменения цвета, характерного для промежуточных аддуктов, типа σ -комплексов. Действительно, образование промежуточных соединений, типа А (Рис.5), маловероятно.



А

Рис.5. Гипотетический промежуточный аддукт, типа σ -комплекса.

Более правдоподобным в данном случае представляется анион-радикальный механизм реакции. Косвенное подтверждение этому было получено в реакции 3-нитро-4-фенилфуразана **248** со щелочью (схема 129). В качестве побочных продуктов здесь удалось выделить оксим бензальдегида **269** (7%) и α -гидроксимино- α -фенилацетонитрил **267** (5%) (к сожалению, в других случаях аналогичных продуктов выделить не удалось, вероятно, из-за их нестабильности). Образование этих соединений может осуществляться за счет распада анион-радикала **265**. Отщепляя нитрогруппу, в виде радикала NO_2^\cdot , фуразанильный анион **266** трансформируется в более стабильный анион цианоксима **267**, что обычно для фуразанов [15]. Гидролиз нитрильной группы последнего в щелочной среде приводит к кислоте **268**, которая при подкислении (операция необходимая при обработке реакционной массы) декарбоксилируется до оксима **269**.

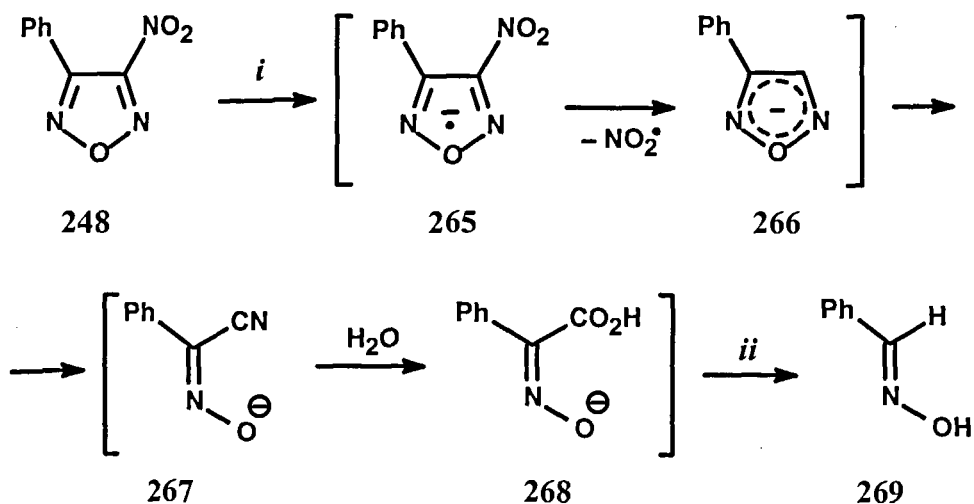


Схема 129. Реагенты и условия: *i*, NaOH, H_2O /глим, 40-50°C; *ii*, H^+ , 10-20°C.

Обработка динитрофуразанов в аналогичных условиях избытком щелочи также протекает селективно, давая соответствующие дигидроксипроизводные **270** (схема 130).

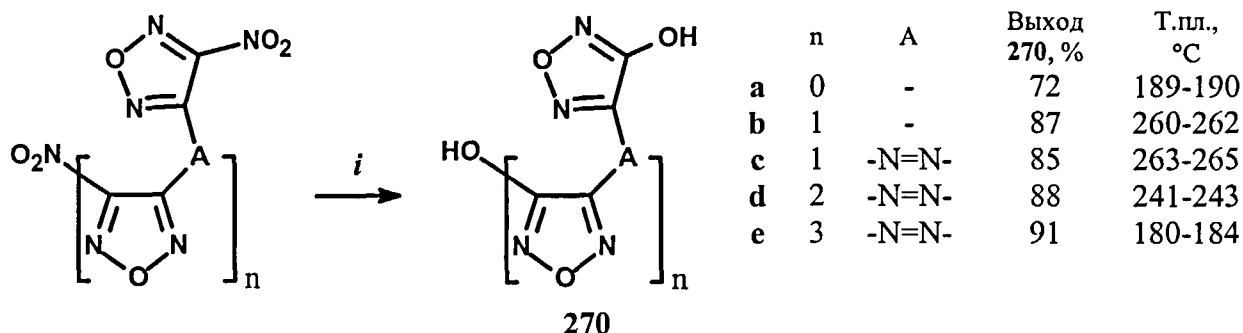


Схема 126. Реагенты и условия: *i*, NaOH или KOH, H₂O/органический растворитель, 40-50°C; *ii*, H⁺, 10-20°C.

Реакции получения моногидроксипроизводных из этих динитрофуразанов протекают более сложно. Так, при обработке 3,4-динитрофуразана **230** двумя эквивалентами щелочи, помимо ожидаемого 3-гидрокси-4-нитрофуразана **231a** (63%), образуются два побочных продукта - дигидроксисоединение **270a** (11%) и 3,3'-динитродифуразаниловый эфир **232** (14%) (схема 131).

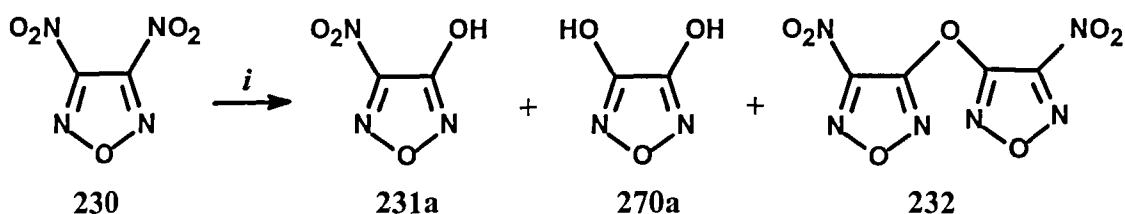


Схема 131. Реагенты и условия: *i*, а) NaOH (2 моля), H₂O/глим, 20°C, б) H⁺, 10-20°C.

В аналогичных условиях из 4,4'-динитроазофуразана **195d** (схема 132), где замещение одной нитрогруппы на электронодонорную гидроксигруппу мало сказывается на подвижности второй нитрогруппы, образуется только 7% моногидроксипроизводного **271**; дигидроксисоединение **270c** (12%), линейный эфир **236** (до 20%), макроциклы **272a** и **272b** (15 и 18% соответственно), а также нерастворимый продукт поликонденсации образуются в этой реакции как побочные продукты.

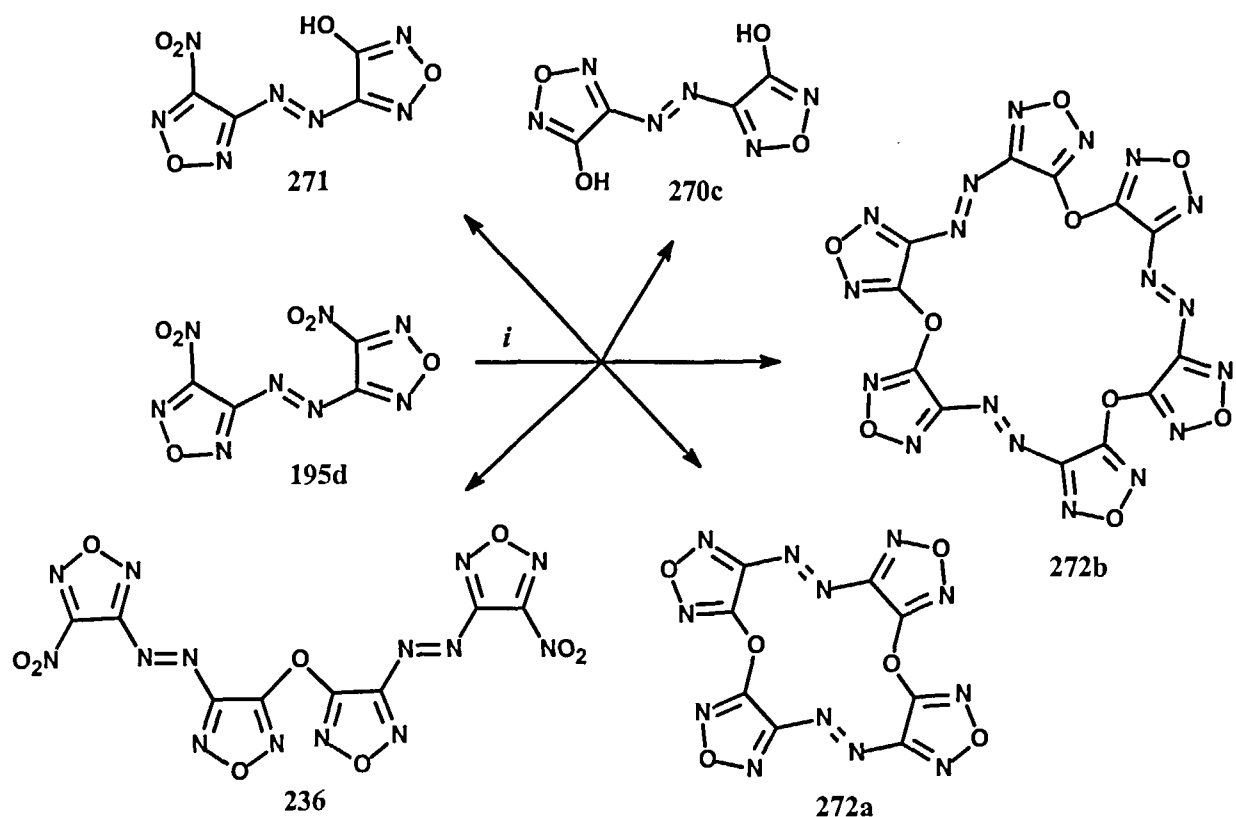


Схема 132. Реагенты и условия: *i*, а) NaOH (2 моля),
H₂O/глим, 20°C, б) H⁺, 10-20°C.

В случае 4,4'-динитробифуразана **246** моногидроксипроизводного в аналогичной реакции выделить вообще не удалось (схема 133). Основным продуктом здесь было дигидроксипроизводное **270b** (45%), а также линейные олигомерные эфиры **273** и (XVII).

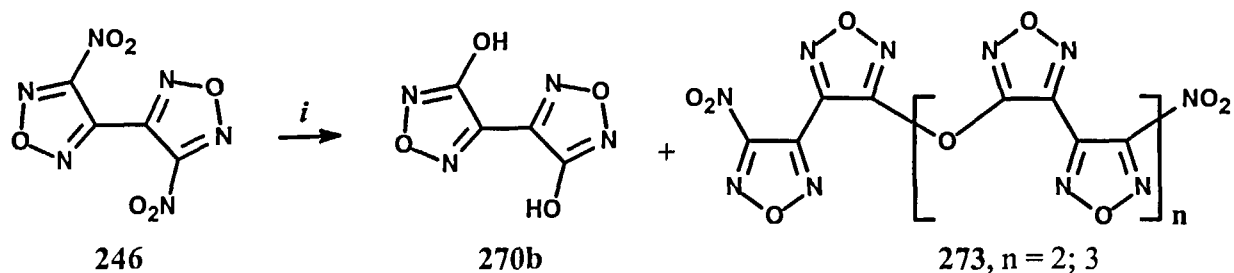


Схема 133. Реагенты и условия: *i*, а) NaOH (2 моля),
H₂O/глим, 20°C, б) H⁺, 10-20°C.

Отметим, что образование сложной смеси продуктов наблюдается не только при попытках получения продуктов монозамещения из динитрофуразанов. Так, например, взаимодействие 3-нитро-4-цианофуразана с щелочью проходит с участием как нитро-, так

и нитрильной групп. 3-Гидрокси-4-цианфуразан **264** ($R = CN$) хотя и образуется в этой реакции (по данным хромато-масс-спектрометрии), выделить его в индивидуальном виде не удастся из-за присутствия большого количества побочных продуктов.

Обнаружено, что обработка нитрофуразанов, имеющих в качестве заместителя R электроноакцепторную группу, кристаллогидратом соли основного характера $B \cdot nH_2O$ ($Na_2CO_3 \cdot 10H_2O$, $NaOAc \cdot 3H_2O$, $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$ и др.) в безводном ацетонитриле приводит к селективному замещению нитрогруппы на гидроксигруппу (Схема 134). Гидроксифуразаны образуются при этом, как правило, с высокими выходами.

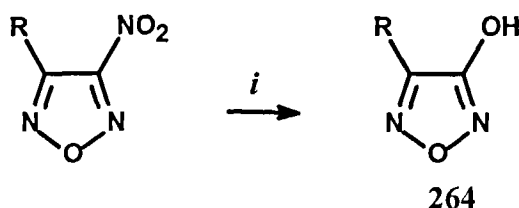


Схема 134. Реагенты и условия: i , а) $B \cdot nH_2O$,
MeCN, 20-80°C, б) H^+ , 10-20°C.

Условия реакции настолько мягкие, что с успехом могут быть применены для синтеза гидроксифуразанов из нитрофуразанов, содержащих заместитель R , способный легко подвергаться химическим превращениям (например, NO_2 , CN и др.).

Если же реакцию проводить не с кристаллогидратами, а безводными солями в смеси MeCN/ H_2O , то реакция сильно замедляется, и наблюдаются побочные реакции, протекающие за счет участия заместителя R .

Как указывалось выше, при реакции нитрофуразанов с некоторыми нуклеофилами наблюдается образование производных дифуразанилового эфира. Мы обнаружили, что обработка нитрофуразанов, имеющих электроноакцепторный заместитель R , в безводном ацетонитриле безводными солями основного характера B (например, Na_2CO_3 , $NaOAc$, $NaNO_2$, KF , KCN , KNO_2 , K_2HPO_4 , соли щелочных металлов с N -центрированными анионами и др.) приводит к селективному образованию симметричных производных дифуразанилового эфира (Схема 135). Гидроксифуразаны зафиксированы при этом в качестве побочных продуктов (5-15%), образование которых, вероятно, обусловлено присутствием остаточной воды. Исследование влияния на результат реакции природы катиона и аниона соли основного характера, растворителя, температуры и других факторов позволило определить условия, обеспечивающие выход дифуразаниловых эфиров от 80 до 95%.

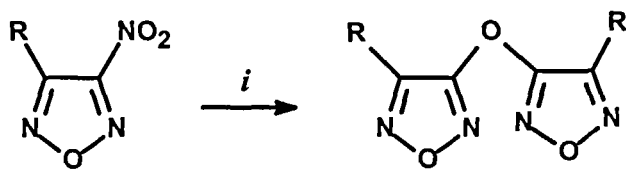


Схема 135. Реагенты и условия: *i*, а) В, MeCN, 20-80°C.

На основании проведенных исследований по синтезу дифуразаниловых эфиров сделано заключение, что механизм их образования не имеет аналогий в бензольном ряду.

Действие солей основного характера В на нитроазоксифуразаны проходит более сложно (Схема 136). Так, образование эфиров из соединения 274 проходит как за счет отрыва нитро, так и азоксигруппировки. При этом образуется два симметричных эфира 232 и 275.

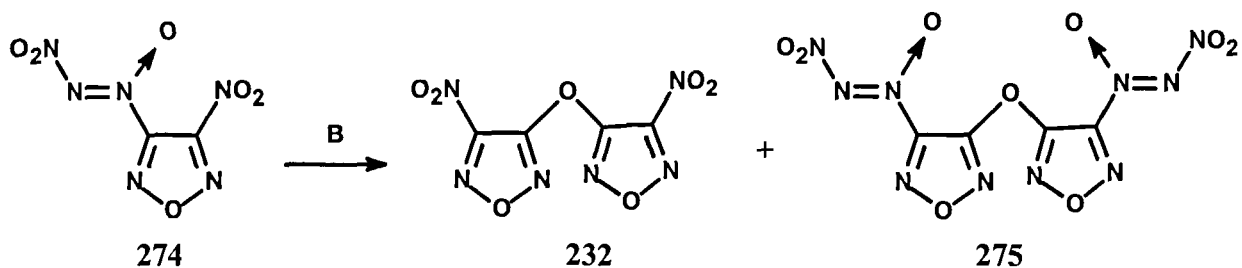


Схема 136. Реагенты и условия: *i*, а) В, MeCN, 20-80°C, б) Н⁺, 10-20°C.

В аналогичных условиях из 4,4-динитроазоксифуразана 241 получается три дифуразаниловых эфира (Схема 137). Из двух концевых нитрогрупп замещается лишь та, которая находится при фуразановом цикле, соседнем с атомом азота N-оксидной группы (*центр А*), давая эфир 276 (выход до 42%). Эфиров, образующихся за счет реакции по *центру С*, в реакционной смеси не обнаружено. Реакция по *центру В* приводит к эфиру 232 (выход до 19%). В отличие от предыдущей реакции, несимметричный эфир 277 (выход до 60%) в этой реакции является основным продуктом. Макроциклических продуктов, аналогичных тем, что образуются из динитроазоксифуразана (см. Схему 132), при этом получено не было.

Замена при *центре А* нитрогруппы на хлор кардинальным образом меняет регеонаправленность взаимодействия. Так, в 3-хлор-4-(4-нитрофуразан-3-NNO-азокси)фуразане 278 нуклеофильному замещению подвергаются лишь нитро- и фуразанилдиазеноксидная группы, не затрагивая атом хлора.

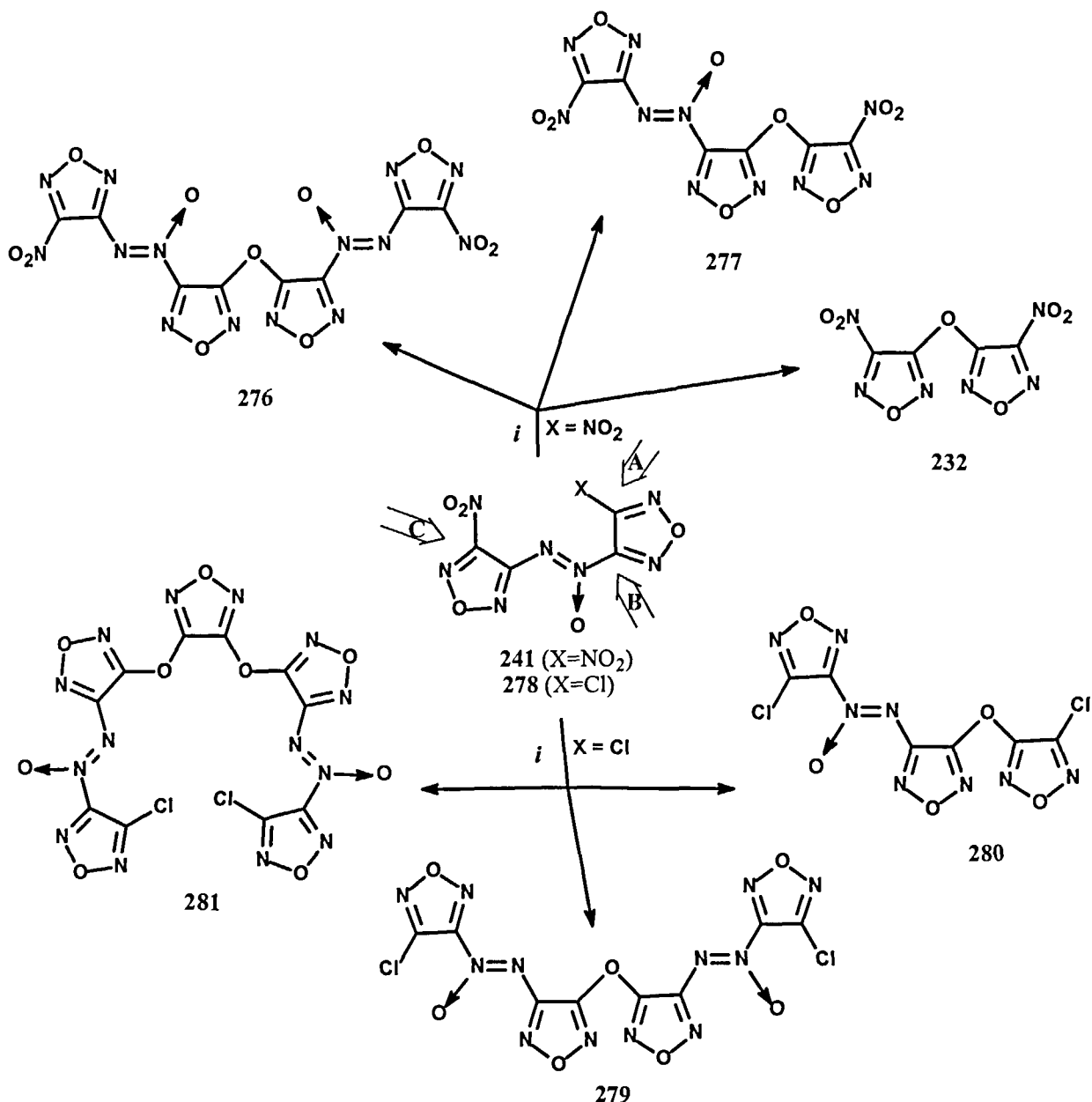


Схема 137. Реагенты и условия: *i*, а) В, MeCN, 20-80°C, б) H⁺, 10-20°C.

В этом случае реакция по *центру С* становится основной. Необходимо отметить, что соединение не содержащие нитрогруппу, такое как 4,4'-дихлоразоксифуразан, в аналогичных условиях не изменяется.

Таким образом, представленный материал демонстрирует перспективность использования нитрофуразанов для синтеза как гидроксифуразанов, так и простых фуразаниловых эфиров. Доступность исходных веществ, в сочетании с простотой предлагаемой методологии превращений, и возможностью управления направлением реакции для получения желаемых продуктов, делают рассмотренные реакции эффективным инструментом в целенаправленном синтезе.

III.7.4. Реакции с О-нуклеофилами.

Замещение нитрогрупп при фуразановом цикле на алкокси- и феноксигруппы при действии избытка необходимого алкоголята или фенолята, как правило, проходит гладко и дает желаемые продукты с высокими выходами как из моно-, так и из динитрофуразанов (схема 138). Так, обработка нитрофуразанов раствором алкоголята натрия в спирте (2-4 г-ат Na на одну нитрогруппу) при комнатной температуре дает алкоксифуразаны **282** через несколько минут с 75-95%-ным выходом. Соответствующие гидроксифуразаны (до 15%) могут быть выделены в этой реакции в качестве побочных продуктов.

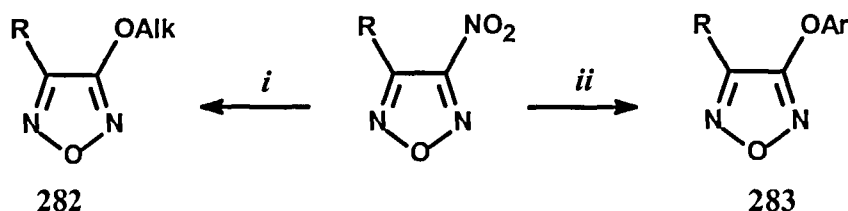


Схема 138. Реагенты и условия: *i*, NaOAlk, AlkOH, ~20°C;
ii, ArONa, глим или ДМФА, 20-80°C

Наиболее реакционноспособные нитрофуразаны реагируют со спиртами даже в отсутствии оснований. Например, 3,4-динитрофуразан **230** в растворе этанола при комнатной температуре за месяц на 30% превращается в 3-нитро-4-этоксифуразан, при кипячении же полная трансформация проходит за 2 часа. Вторая нитрогруппа при этом не замещается. Динитросоединения **195d**, **239**, **240** и **246** в аналогичных мягких условиях дают смесь моно- и диэтоксипроизводных.

Синтез феноксипроизводных **283**, имеющих в фенильном кольце такие заместители как, например, нитрогруппа или галоген, наиболее успешно проходит с нитрофуразанами, включающими электроноакцепторный заместитель R.

Попытки получения монофеноксипроизводных из динитрофуразанов **195d** и **246** также сопровождалась образованием многочисленных побочных продуктов, которые согласно данным хромато-масс-спектрометрии включали не только моно- и дифеноксипроизводные, но и весь набор соединений, получавшийся при синтезе моногидроксипроизводных, а также ряд смешанных продуктов, например, 4-гидрокси-4'-феноксиязофуразан.

Как упоминалось ранее, наличие в исходном нитрофуразане других групп, способных реагировать с нуклеофильными реагентами может изменить направленность реакции. Так, нитрамино-, фуразанокси- и сульфорильная группы при действии 1 эквиволя метилата натрия замещаются быстрее, чем нитрогруппа (Схема 139). Реакция легко проходит при комнатной температуре, а продукт замещения **249** может быть выделен с выходом 58-75%. При избытке метилата натрия во всех случаях образуется диметоксифуразан **286** (75-95%).

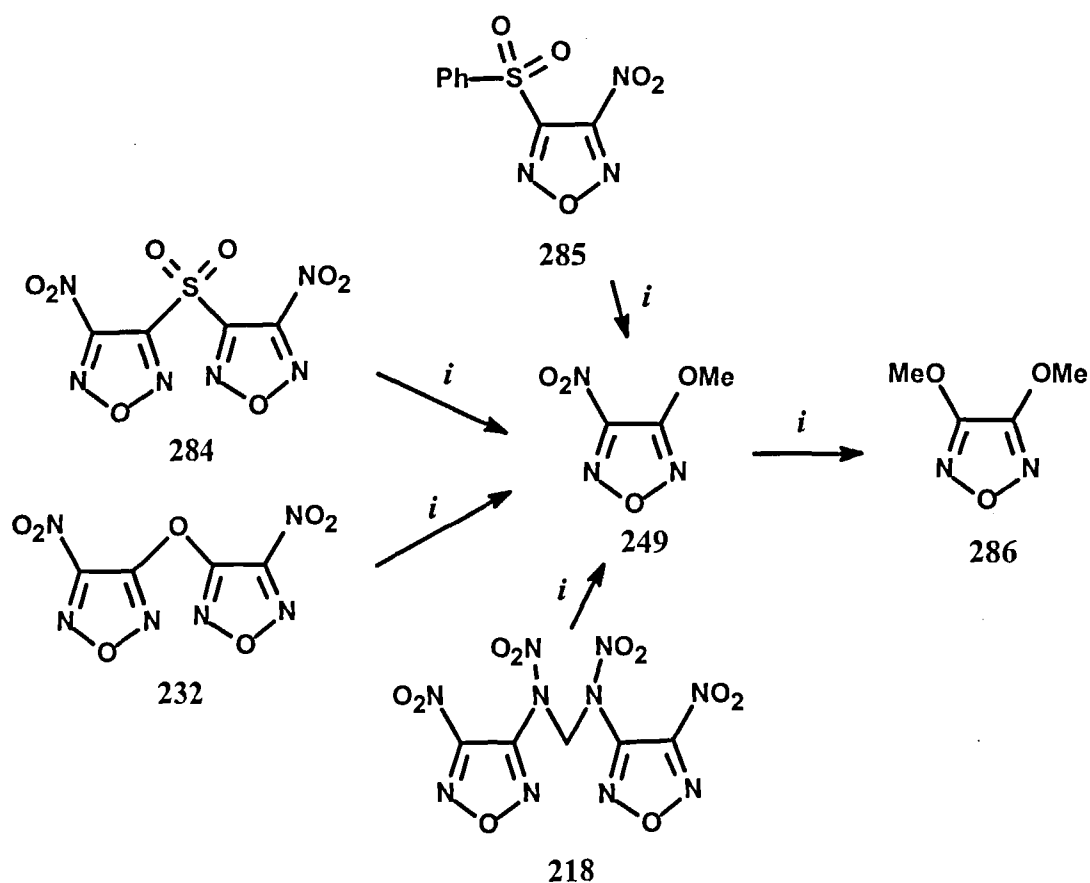


Схема 139. Реагенты и условия: *i*, *i*, NaOMe, MeOH, ~20°C;.

В соответствии с ранее отмеченными тенденциями, результат взаимодействия 4,4'-динитроазоксифуразана **241** с 1 эквиволем метилата натрия проходит не специфично, давая смесь продуктов замещения как нитро-, так и фуразанилдиазеноксидной групп, а также дифуразаниловых эфиров (Схема 140). Однако и в этом случае при избытке метилата натрия образуется лишь 3,4-диметоксифуразан **286**.

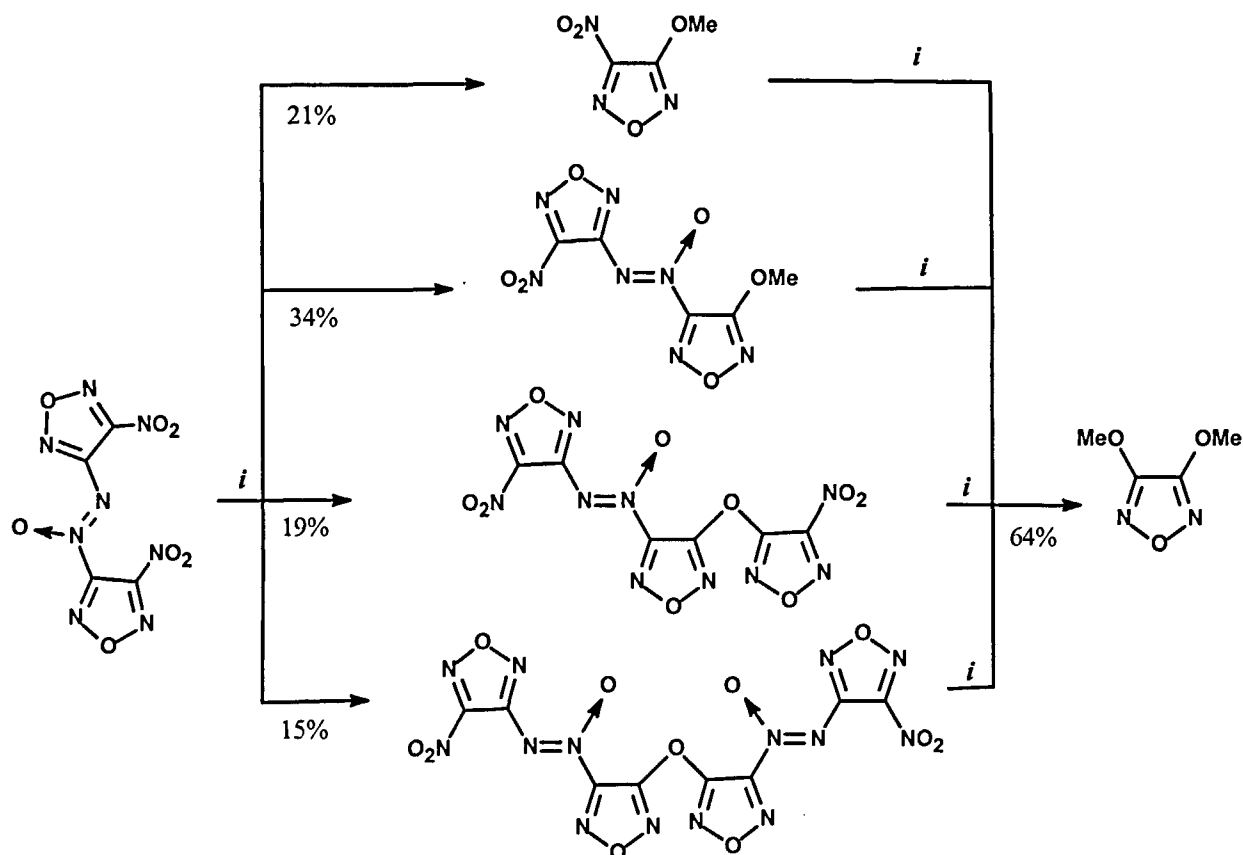


Схема 140. Реагенты и условия: *i*, NaOMe, MeOH, ~20°C;.

Таким образом, нитрофуразаны являются прекрасными исходными соединениями для эффективного синтеза алкокси- и феноксифуразанов.

III.7.5. Реакции с S-нуклеофилами.

Исследование показало, что результат реакции нитрофуразанов с серусодержащими нуклеофилами сильно зависит от строения обоих партнеров, давая весьма разнообразный набор продуктов. Схема 141 иллюстрирует влияние природы заместителя R на результат реакции с одним и тем же реагентом. Так, сульфид натрия в среде метанола селективно замещает одну нитрогруппу в 3,4-динитрофуразане **230**, давая тиозфир **287** (~80%) и меркаптан **288** (до 10%). В аналогичных условиях в 4,4'-динитробифуразане **246** замещаются обе нитрогруппы. При этом, однако, образуется смесь линейных олиготиозфиров **289a-d**, отличающихся числом повторяющихся звеньев и терминальными группами. Метанол в этом случае выполняет роль не только растворителя, но и реагента. Тот же реагент при реакции с 3-амино-4-нитрофуразаном **196**

выступает не как нуклеофил, а как восстановитель, трансформируя нитрогруппу в азогруппу.

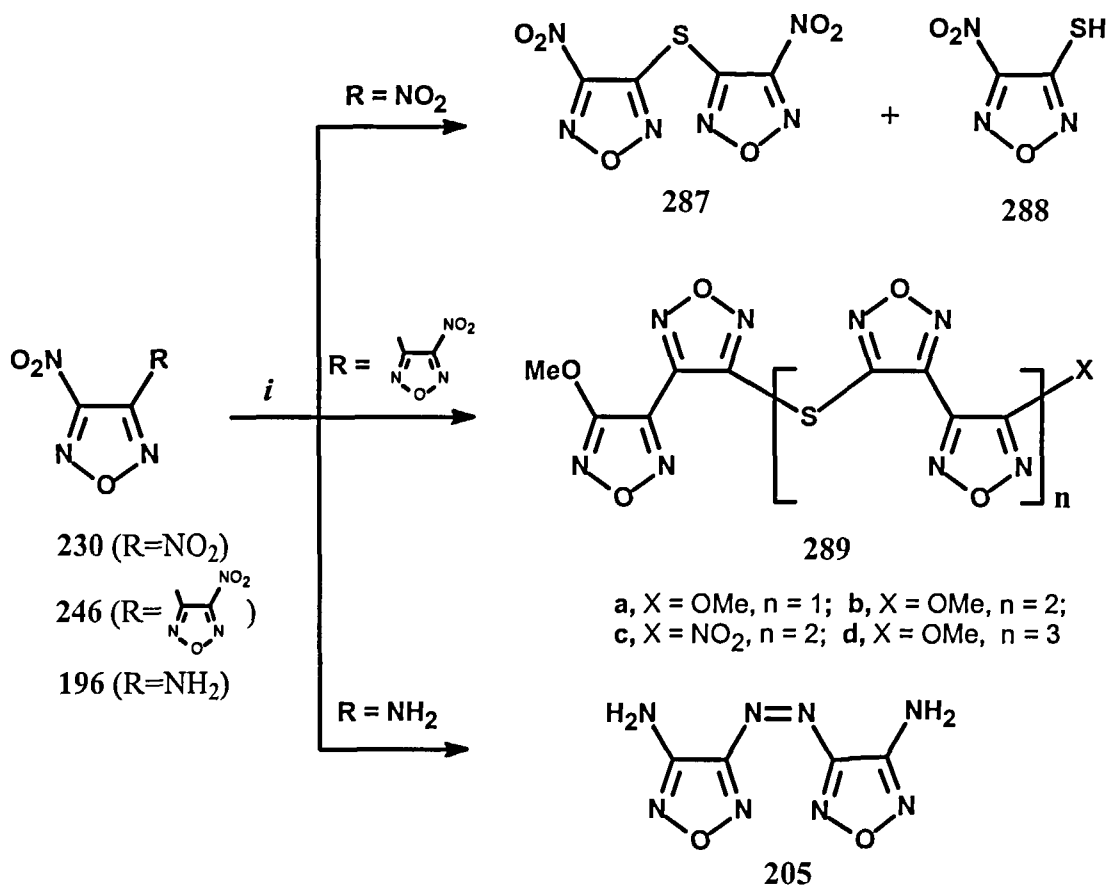


Схема 141. Реагенты и условия: *i*, Na₂S·9H₂O, MeOH, 0-20°C.

С другой стороны не менее своеобразная картина наблюдается при реакции одного и того же нитрофуразана с различными S-нуклеофилами (Схема 142). Так, реакция 3,4-динитрофуразана 230 с избытком тиофенолята натрия приводит селективно к тиозфиру 290 с 92% выходом. В аналогичных условиях, при действии натриевой соли меркаптобензимидазола, образуется 47% необходимого продукта 291 наряду с побочным симметричным тиозфиром 287 (34%). Взаимодействие 3,4-динитрофуразана 230 с функционализированными тиофенолами, гетарилтиолами и алкилмеркаптанами проходит сходным образом, давая либо индивидуальный продукт, либо его смесь с соединением 287. Обработка 3,4-динитрофуразана 230 роданистым калием приводит при 10-20°C к образованию тиоцианата 292 (84%), а при 70-75°C дает смесь трицикла 293 (27%) и дисульфида 294 (38%). Меркаптан 288 всегда образуется в качестве побочного продукта.

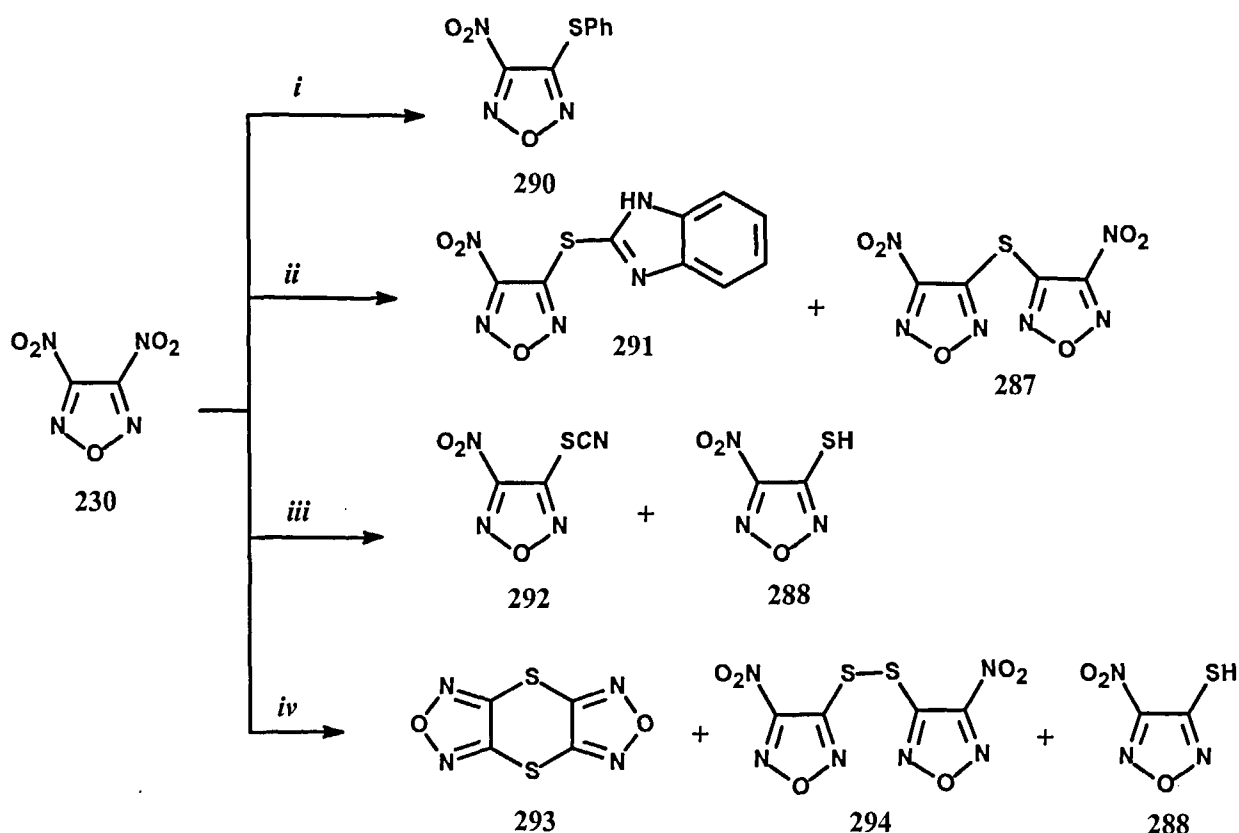


Схема 142. Реагенты и условия: *i*, PhSNa, глим, 0-20°C;

ii, Na-соль меркаптобензимидазола, глим, 0-20°C;

iii, KSCN, AcOH, 10-20°C; *iv*, KSCN, AcOH, 70-75°C.

Реакции с S-нуклеофилами осуществлялись при избытке последних. В качестве побочных продуктов *всегда* образуются дисульфиды – продукты окислительной димеризации этих нуклеофилов. При эквимольном соотношении реагентов, как правило, получается смесь исходных нитрофуранов и продуктов; соотношение компонентов зависит от конкретных реактантов. Для выделения индивидуальных продукта при работе с S-нуклеофилами лишь в редких случаях удастся обойтись без хроматографического разделения смеси, образующейся в результате протекания целевой и сопутствующей ей побочных реакций.

Несмотря на сложный и порой не однозначный характер взаимодействия S-нуклеофилов с нитрофуранами эти реакции приводят к образованию недоступных иными путями соединений. Реакции этого типа, несомненно, нуждаются в более детальном исследовании. Можно предположить, что на этом пути будет обнаружено еще не мало интересных находок.

III.7.6. Замена нитрогруппы на галоген.

Как уже упоминалось выше (см. раздел III.6.4), галоидфуразаны являются крайне малодоступными соединениями. Лишь в последние годы нам удалось достичь определенного прогресса в этой области химии фуразанов.

В предыдущих разделах показано, что нитрогруппа, связанная с фуразановым циклом, может быть замещена при действии различных нуклеофильных реагентов. Из литературы известно, что нитросоединения могут служить исходными соединениями для синтеза соответствующих галоидпроизводных. Нуклеофильное замещение нитрогруппы на галоид, согласно литературе, достигается при действии соответствующих нуклеофилов (Hal^-) в кислой среде [208-212].

Нами впервые установлено, что хлорфуразаны могут быть получены обработкой нитрофуразанов, содержащих электроноакцепторный заместитель R, реактивом Вильсмейера (Схема 143). Отметим, что в 3,4-динитрофуразане **230** удастся заместить лишь одну нитрогруппу, тогда как в динитробифуразане **246** и динитроазофуразане **195d** возможно постадийно заместить обе нитрогруппы.

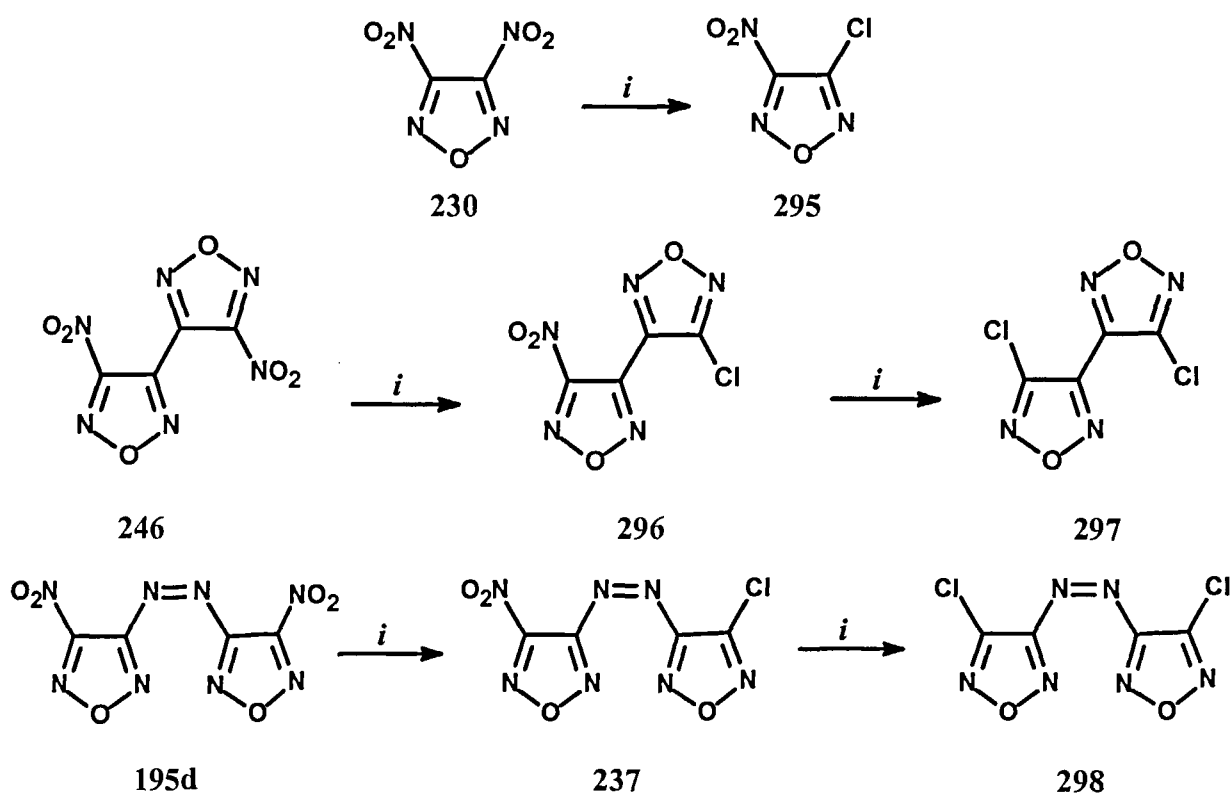


Схема 143. Реагенты и условия: *i*, POCl_3 , ДМФА, $\sim 80^\circ\text{C}$.

Взаимодействие 4,4-динитроазоксифуразана **241** с реактивом Вильсмейера проходит не специфично, давая смесь продуктов замещения как нитро-, так и

фуразанилдиазеноксидной групп (Схема 144). Т.е., как и в описанных выше случаях взаимодействия соединения **241** с нуклеофилами, реакция протекает по *центрам А и В*, не затрагивая *центр С*. Дихлорпродуктов в реакционной смеси зафиксировано не было.

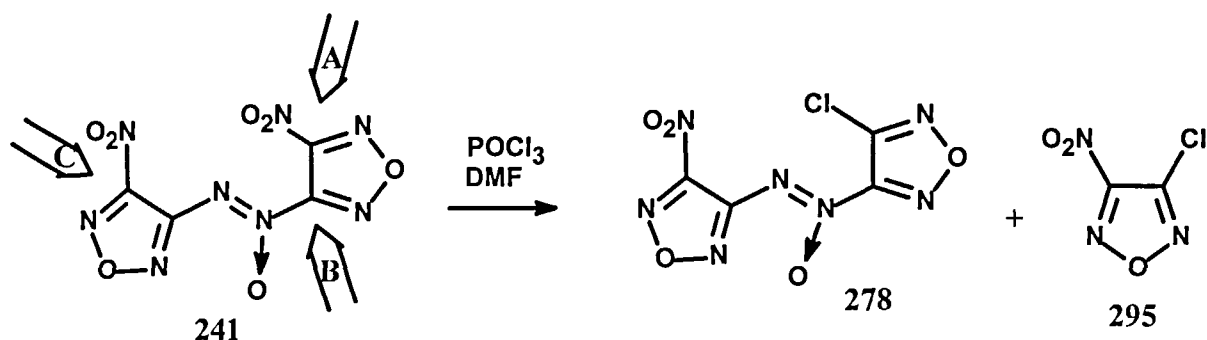


Схема 144. Реагенты и условия: *i*, POCl_3 , ДМФА, $\sim 80^\circ\text{C}$.

Необходимо отметить, что в отличие от фенолов и других гидроксигетероциклов, гидроксифуразаны не превращаются в хлорпроизводные при обработке реактивом Вильсмейера.

Фториды щелочных металлов традиционно используются для нуклеофильного замещения нитрогруппы на фтор [208-212]. Однако нитрофуразаны при действии этих реагентов превращаются в производные дифуразанилового эфира (см. схему 135). В то же время оказалось, что нитроазофуразаны **195d** и **188** при реакции с фтористым цезием (при полном исключении даже следов воды!) наряду с дифуразаниловыми эфирами (например, в случае соединения **195d** в реакционной смеси присутствуют все эфиры представленные на схеме 132) все же дают желаемые фторфуразаны (Схема 145). Максимальный выход фторпроизводных, однако, не превышает 30%.

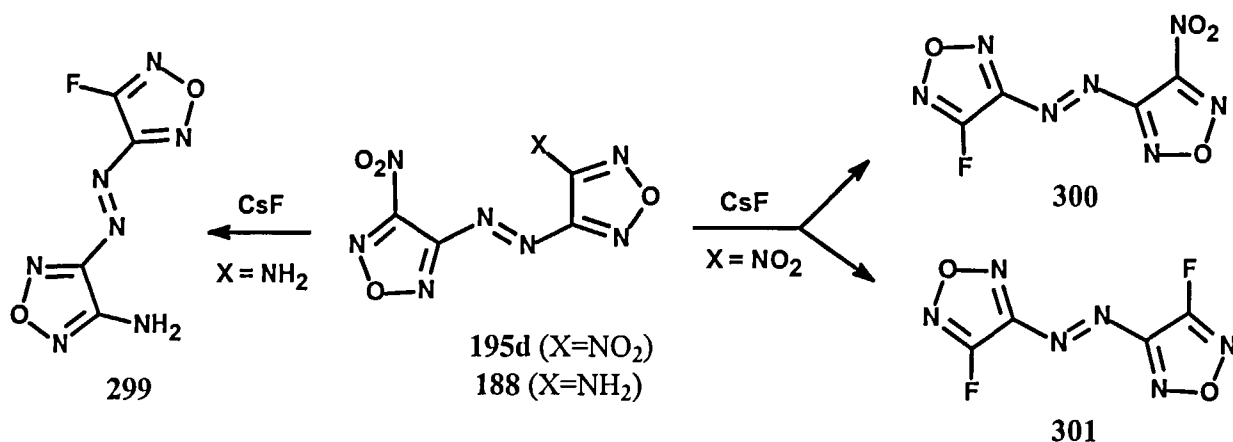


Схема 145. Реагенты и условия: *i*, CsF, MeCN, $\sim 80^\circ\text{C}$.

Исследование показало, что в условиях межфазного катализа, при использовании в качестве нуклеофильных реагентов фторидов четвертичных аммонийных оснований, в отсутствие воды некоторые другие нитрофуразаны также могут быть превращены в соответствующие фторпроизводные. Однако в этих условиях образуется сложная смесь продуктов, а целевые фторпроизводные удается выделить с выходами не более 20%.

С другой стороны, этот результат дал основание полагать, что для реакции фтороденитрования в качестве среды могут оказаться полезными ионные жидкости, включающие полифторированные анионы (Рис. 6)

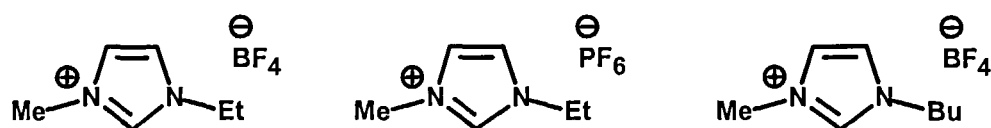
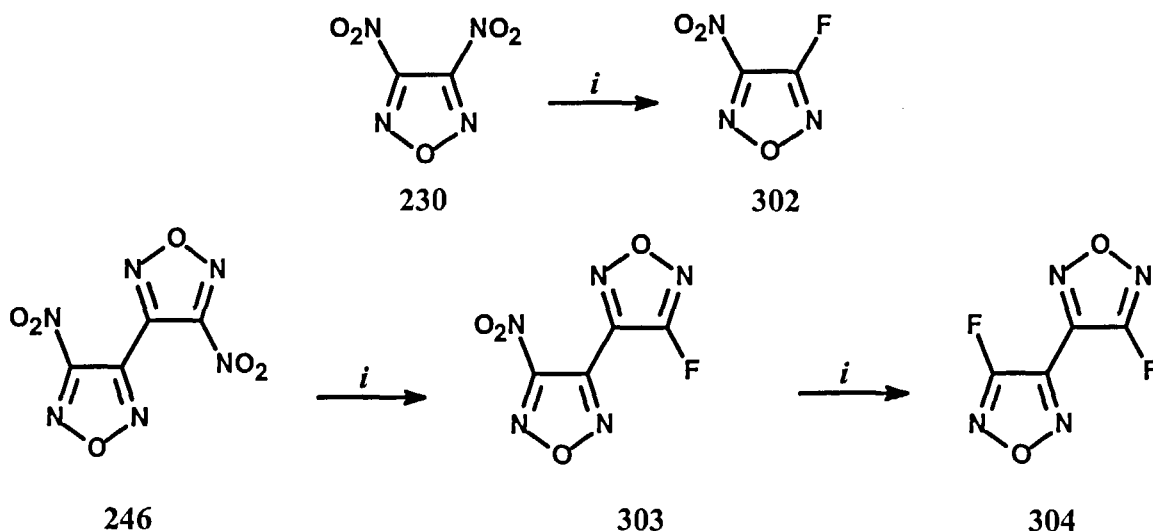


Рис. 6. Ионные жидкости, использованные при синтезе фторфуразанов.

Действительно, оказалось, что если взаимодействие нитрофуразанов с кислотными фторидами щелочных металлов (NaHF_2 и KHF_2) или органических оснований ($\text{NEt}_3 \times 3\text{HF}$ и др.) проводить в этих средах желаемые фторфуразаны могут быть получены с выходами до 70% (Схема 146). Как и при замене нитрогруппы на хлор, из 3,4-динитрофуразана 230 можно получить лишь моно-фторпроизводное, тогда как в соединениях 195d и 246 реакцию можно преимущественно направить в сторону продукта моно- или ди-замещения.





Таким образом, впервые разработаны общие методы синтеза хлор- и фторфуразанов из соответствующих пиррофуразанов. Особого внимания заслуживает факт получения фторфуразанов, ранее неизвестных в ряду фуразапа.

Цианид-ион широко используется в практике органического синтеза в качестве нуклеофила, позволяющего получать разнообразные нитрилы. Однако, как указывалось выше, при реакций нитрофуразанов с KCN, являющимся слабым основанием, в среде абс. MeCN образуются только гидроксифуразаны и производных дифуразанилового эфира (см. Схему 135).

Необходимо отметить, что реакция с цианид-ионом протекала исключительно по атому углерода, связанному с нитрогруппой (*атака С*); продуктов, образующихся замещением галогена или азоксигруппы, не обнаружено.

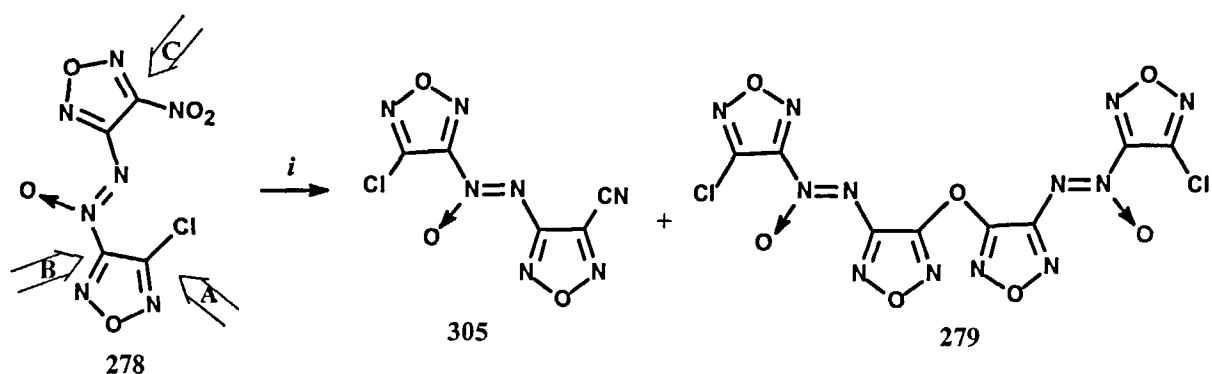


Схема 147. Реагенты и условия: *i*, KCN, CH₂Cl₂ – H₂O, 20°C.

Детальное исследование взаимодействия NaCN и KCN с нитрофуразанами показало, что результат реакции сильно зависит от растворителя. Оказалось, что в среде растворителей экранирующих катион (например, глимов) или в условиях межфазного катализа (в присутствии краун-эфиров) происходит обычное замещение нитрогруппы на циангруппу. Однако, получающийся в процессе реакции нитрит-ион выступает в качестве конкурирующего нуклеофила, обуславливая побочное образование гидроксифуранов и производных дифуразанилового эфира. Так, например, из 3,4-динитрофуразана 230 образуется шесть продуктов (Схема 148).

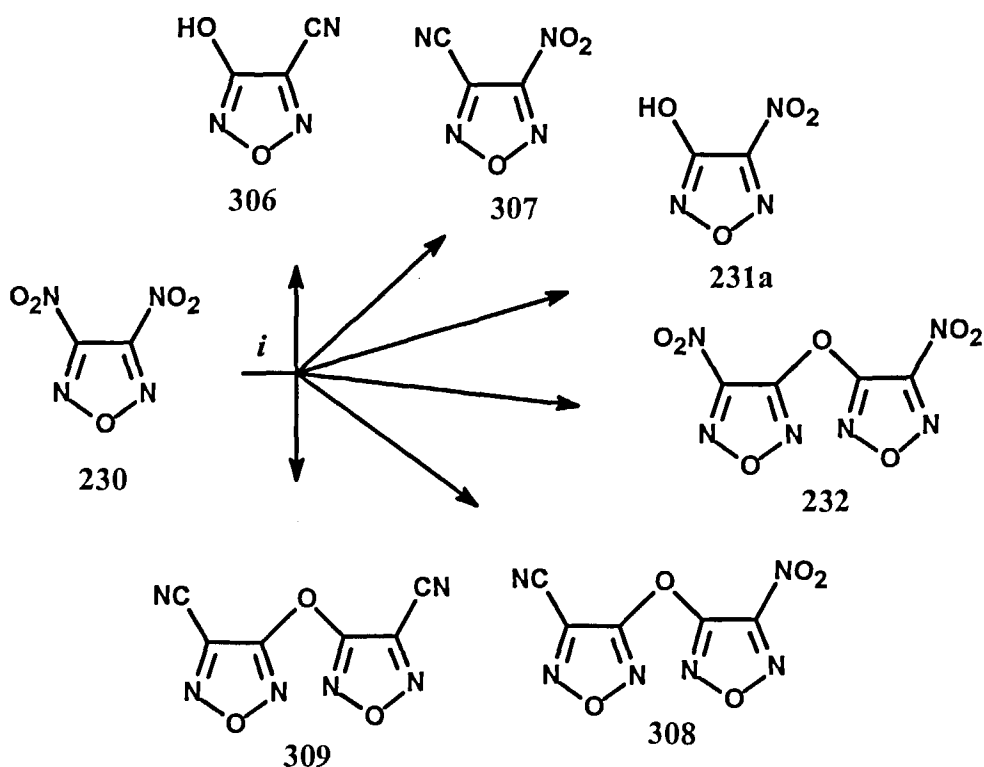


Схема 148. Реагенты и условия: *i*, KCN, глим, 60°C.

Добавки, как восстанавливающие (мочевина, $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{NH}_4$) нитрит ион, так и окисляющие ($\text{OC}(\text{NH}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}_2$, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$) его до ненуклеофильного нитрата увеличивают выход продуктов, включающих нитрильную группу. Тем не менее, полностью подавить реакции, приводящие к формированию С-О связи, не удастся.

Взаимодействие циан-иона с нитрофуразанами, содержащими сульфонильные и нитраминные группы, сопровождается селективным замещением последних, не затрагивая нитрогруппы (Схема 149). Выход цианпроизводного **307** составляет 75-85%.

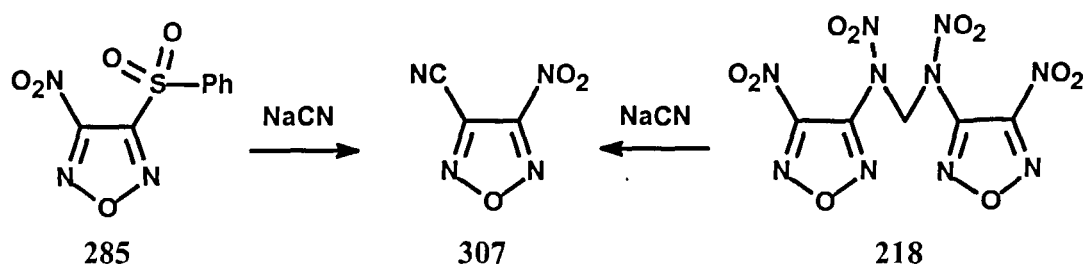


Схема 149. Реагенты и условия: *i*, KCN, глим, 60°C.

Таким образом, реакции нитрофуранов с цианид-ион, наиболее эффективным в том случае, когда нитрогруппа выполняет лишь роль активирующей группы.

В заключении необходимо отметить, что доступность нитрофуранов в сочетании с возможностью эффективного замещения нитрогруппы различными нуклеофилами делает эту группу производных крайне перспективными синтонами при конструировании широкого круга фуразансодержащих соединений различной сложности. Это, в свою очередь, может послужить основой для создания технологий двойного назначения.

III.8. Реакции галоидфуразанов

[117, 122, 123, 142, 200, 217, 218]

В процессе настоящего исследования получены фтор-, хлор-, бром- и иодфуразаны. Предполагалось, что эти соединения могут быть использованы в качестве нуклеофугов при конструировании более сложных соединений. Действительно, из литературы следует, что активированный галоген, как уходящая группа, играет доминирующую роль в исследованиях реакции нуклеофильного (гетеро)ароматического замещения [209, 210].

Однако оказалось, что и хлор и бром, связанные с фуразановым циклом, могут быть замещены лишь при действии сильных нуклеофилов (Схема 150). Эти реакции протекают значительно медленнее, чем замещение нитрогруппы, а выходы продуктов редко достигают 60%.

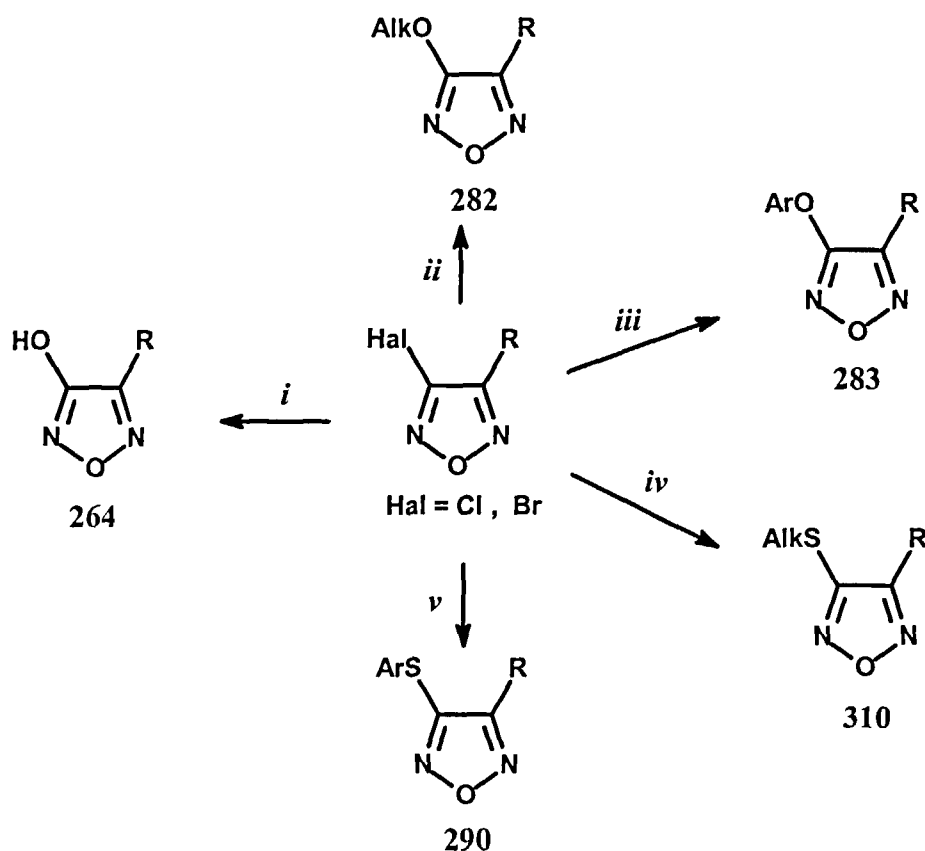


Схема 150. Реагенты и условия: *i*, NaOH, H₂O/глим, 60°C; *ii*, AlkONa, AlkOH, 20-40°C; *iii*, ArONa, ДМФА, 60°C; *iv*, AlkSNa, глим, 20°C; *v*, ArSNa, ДМФА, 60°C.

В отличие от 3,4-динитрофуразана, реагирующего со спиртами даже в отсутствии оснований (см. раздел III.7.4), 3-нитро-4-хлорофуразан 295 не изменяется в растворе этанола в течение месяца.

Мы обнаружили, что иодфуразаны реагируют с нуклеофильными реагентами иначе, чем другие галогид- и нитрофуразаны. Так, при обработке 3-амино-4-иодфуразана **227d** этилатом натрия при комнатной температуре вместо ожидаемого этоксипроизводного **282** наблюдалось образование нерастворимого осадка, являющегося по данным элементного анализа и спектральных исследований натриевой солью α -амино- α -гидроксимино-ацетонитрила **311a** (Схема 151). Эта же соль была получена с выходом 70-80% при действии на соединение **227d** метилата и изопропилата натрия, а также раствора NaOH в глицерине. При подкислении соли **311a** выделен цианоксим **311b**.

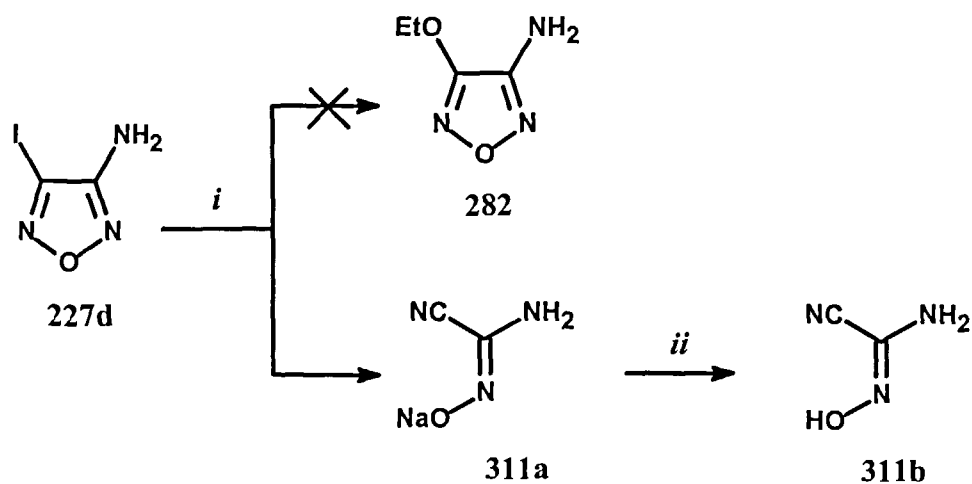


Схема 151. Реагенты и условия: *i*, AlkONa, AlkOH, 20°C; *ii*, HCl/H₂O.

Соединение **227d** не реагирует с пиперидином при комнатной температуре, а при нагревании реагентов наблюдается выделение иода; выделить какие-либо индивидуальные вещества из темной реакционной смеси не удалось.

Более реакционноспособное соединение, 4,4'-дииодазофуразан **312**, легко реагирует как с алкоголятами натрия, так и пиперидином. Однако и в том и другом случае также происходит раскрытие фуразановых циклов, и образуются соответствующие соли **313** и **314** (Схема 152).

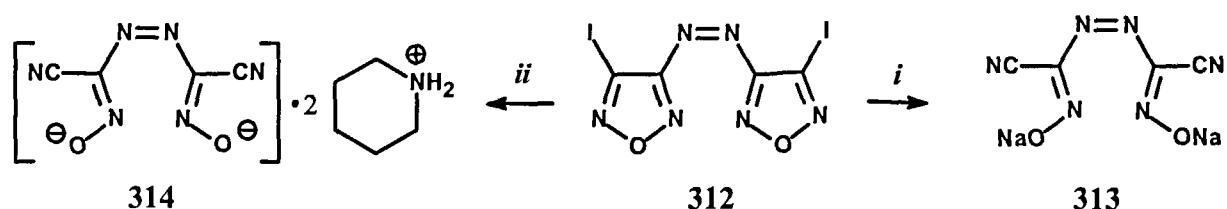


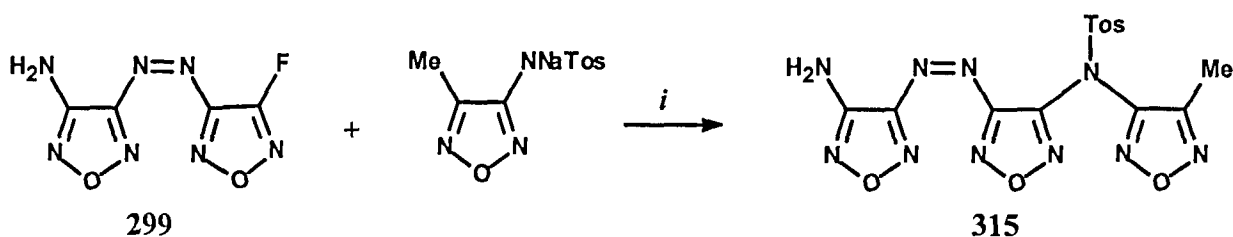
Схема 152. Реагенты и условия: *i*, AlkONa, AlkOH, 20°C;

ii, пиперидин, CH₂Cl₂, 20°C.

Фуразановый цикл является обычно весьма стабильным. В то же время, способность некоторых производных фуразана к размыканию цикла хорошо известна. Так, при основном катализе легко раскрываются монозамещенные фуразаны, для которых наблюдается 1,3-сдвиг протона сопровождающийся разрывом N-O связи (см. схему 34). Миграция радикального центра, возникающего при разложении солей фуразанилдиазония (см. схему 107) или фуразанилкарбоксилатов иодозобензола (см. схему 63), также приводит к образованию нециклических продуктов. Ключевой стадией при этом также является перемещение активного центра в цикле от атома углерода к атому кислорода. Вероятно, процесс образования нециклических продуктов при реакции иодфуразанов с нуклеофилами имеет аналогичную природу. Объемный атом иода, как уходящая группа, не обеспечивает формирования стабилизированного переходного состояния. Можно предположить, что при отщеплении иода возникающий на атоме углерода анион-радикальный центр быстро перемещается к атому кислорода, что приводит к раскрытию цикла.

Нами показано, что наибольший интерес среди галофуразанов в качестве нуклеофугов представляют фторфуразаны. Практически все продукты, полученные из нитрофуразанов (см. выше), могут быть синтезированы из фторфуразанов быстрее и с более высокими выходами. Например, в отличие от 3,4-динитрофуразана, реагирующего при комнатной температуре с этанолом в отсутствии оснований за месяц лишь на 30% (см. раздел III.7.4), 3-нитро-4-фторфуразан в этих условиях полностью переходит в 3-нитро-4-этоксифуразан за сутки.

Однако, самым привлекательным и эффективным является использование фторфуразанов в реакциях со слабыми нуклеофилами. Напомним, что нитрофуразаны при взаимодействии с ними превращаются в производные дифуразанилового эфира, продукты же нормального нуклеофильного замещения не образуются (см. схемы 131-133, 135-157). Так, мы обнаружили, что, в отличие от нитрофуразанов, фторфуразаны реагируют с *N*-центрированными слабыми нуклеофилами, давая целевые соединения с выходами от 45 до 85% (Схема 153). Отметим, что пока не существует иных способов позволяющих получить соединения такого типа.



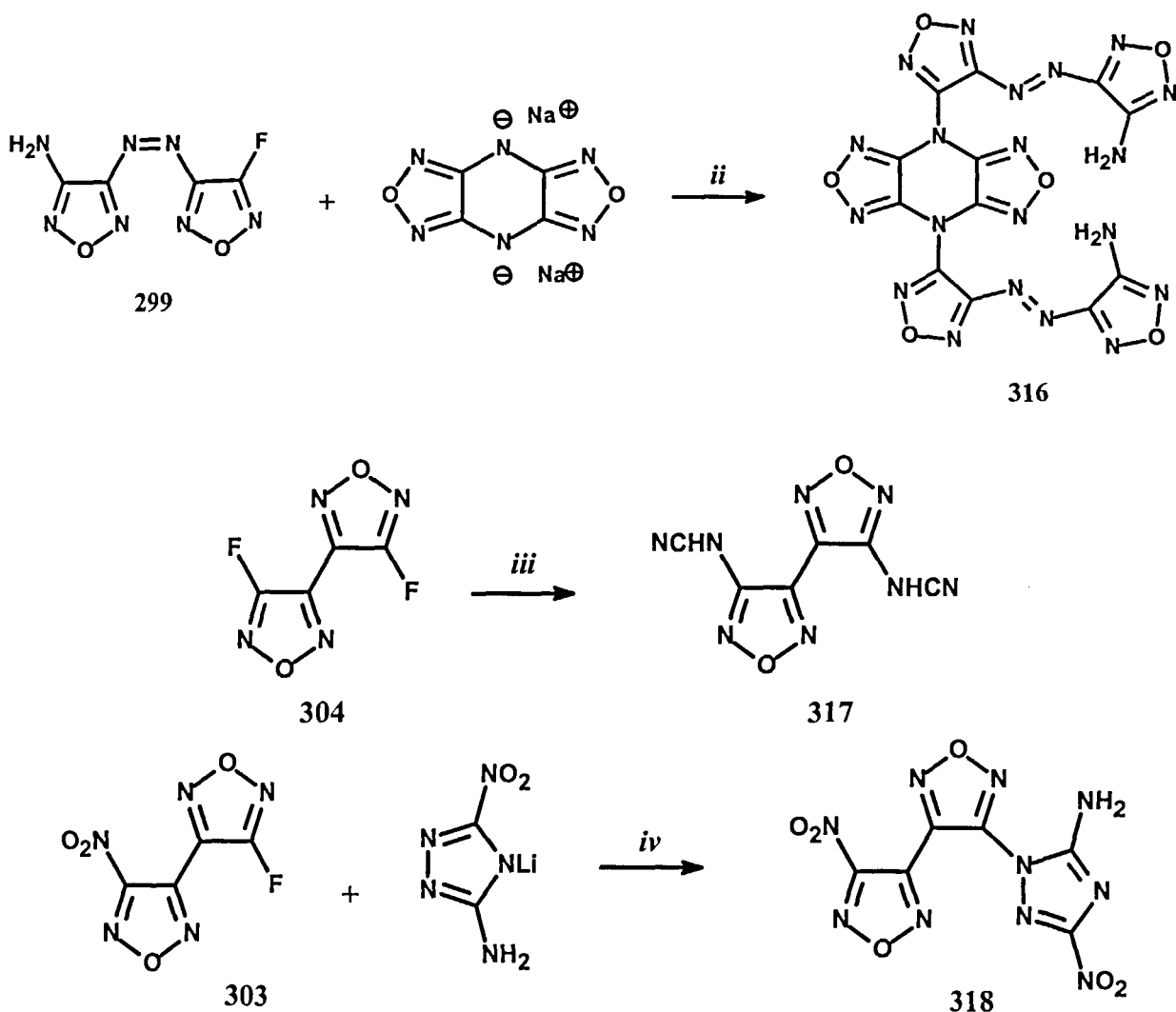


Схема 153. Реагенты и условия: *i*, MeCN, $\sim 60^\circ\text{C}$; *ii*, глим, 20°C ;
iii, NaNHCN, NMe₄Cl, ДМФА, 40-60°C; *iv*, бензол, ТЭБАХ, $\sim 60^\circ\text{C}$.

К другой группе реакций, протекающих с участием галогена связанного с фуразановым циклом, являются реакции окисления иода до поливалентных производных. Так, исследовано взаимодействие 3-иод-4-метилфуразана **227a**, в качестве модельного соединения, с галогенирующими реагентами с целью получения (дигало- λ^3 -иоданил)фуразанов. Применение традиционной методики, основанной на хлорировании газообразным хлором в среде четыреххлористого углерода, не пригодно в этом случае. В поиске эффективного хлорирующего агента были исследованы системы HCl-KMnO₄, HCl-K₂S₂O₈, HCl-KBiO₃ и HCl-KClO₃. Однако выделить соответствующий (дихлоро- λ^3 -иоданил)фуразан **319** не удалось. В тоже время, мы обнаружили, что взаимодействие 3-иод-4-метилфуразана **227a** с двуокисью хлора (Cl₂O) в растворе CCl₄ приводит к образованию желаемого продукта **319** при проведении реакции в темноте (Схема 154). На свету, однако, направление реакции меняется кардинально; образуется смесь продуктов

хлорирования метильной группы 320. (Дихлоро- λ^3 -иоданил)фуразан 319 может быть получен в чистом виде вымораживанием из концентрированного раствора в CCl_4 . Это соединение не стойко и самопроизвольно разлагается. При комнатной температуре возможно разложение со взрывом. Свет ускоряет разложение. Попытки замещения атомов хлора, связанных с иодом, ацетоксигруппами, при обработке уксусной кислотой были неудачны. При этом происходит энергичная реакция, из которой удалось выделить лишь незначительное количество 3-иод-4-метилфуразана 227a.

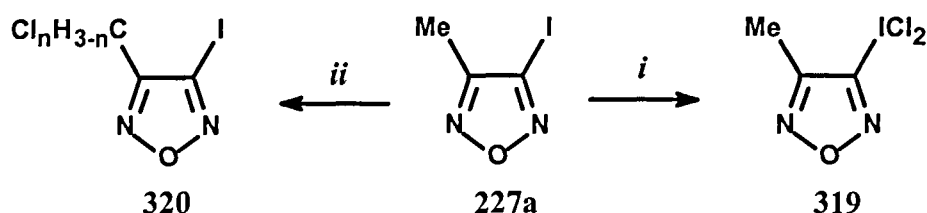


Схема 154. Реагенты и условия: *i*, $\text{Cl}_2\text{O}/\text{CCl}_4$, $0^\circ \rightarrow 20^\circ\text{C}$, в темноте;
ii, $\text{Cl}_2\text{O}/\text{CCl}_4$, $0^\circ \rightarrow 20^\circ\text{C}$, на свету.

Обработка 3-иод-4-метилфуразана 227a фторидом ксенона в растворе абс. CH_3CN дает соответствующий дифториоданил 321 (Схема 155). Концентрация последнего в растворе не должна превышать 10% (взрывоопасно!). Исследование показало, что выдерживание в темноте смеси соединения 227a с фторидом ксенона без растворителя является удобным способом получения (дифторо- λ^3 -иоданил)фуразана 321. Дифториоданил 321 более стабилен, чем его хлорный аналог 319. Однако соединение 321 также может самопроизвольно разлагаться при повышенной температуре или облучении светом.

Попытки получить другие дифториоданилы пока были не удачны; в некоторых случаях с XeF_2 реагируют присутствующие в соединении заместители, а не иод.

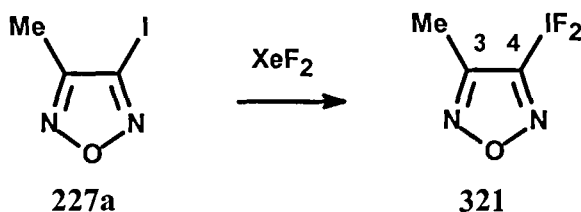


Схема 155. Реагенты и условия: *i*, XeF_2 , $0^\circ \rightarrow 20^\circ\text{C}$, в темноте;

Соединение 321, как и другие RIF_2 [219], является более селективным, чем XeF_2 , фторирующих реагентом. Так, фторид 321 реагирует с калиевой солью нитроформа 322

(сравни с реакцией XeF_2 [220]) в MeCN давая фтортринитрометан **323** с выходом 87% (Схема 156). Натриевое производное метилдиэтилмалоната **324** (сравни с реакцией XeF_2 [221]) в аналогичных условиях превращается в метилфтордиэтилмалонат **325** с выходом 74%.

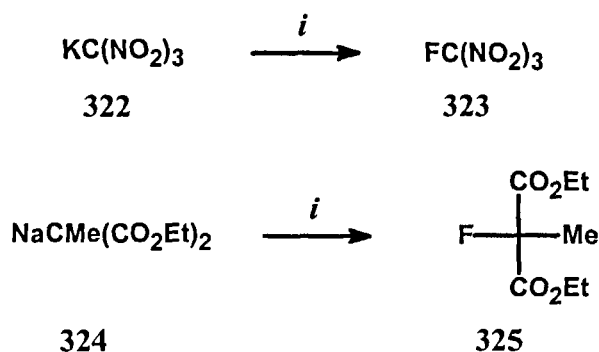


Схема 156. Реагенты и условия: *i*, соединение **321**/ MeCN , $0^\circ \rightarrow 20^\circ\text{C}$.

Настоящая работа заложило основы исследований по химии галоидфуразанов. Из представленного материала следует, что для них реализуются как обычные, так и специфические пути реагирования. При этом очевидна целесообразность использования фторфуразанов в качестве нуклеофугов в реакциях нуклеофильного замещения, тогда как иодифуразаны, вероятно, представляют интерес для научных исследований – как источник необычных реакций.

III.9. Реакции гидроксифурананов

[27, 89, 92, 99, 115, 136, 137, 188, 195, 197, 222-231]

Гидроксифурананы являются сильными кислотами (в этом смысле они схожи с полинитрофенолами) и дают стабильные соли с аминами и различными металлами. Необходимо отметить, что многие из этих солей сильно взрывают при ударе, трении или быстром нагреве; при работе с ними требуется повышенная осторожность.

Электроноакцепторный эффект фурананового цикла обуславливает низкую нуклеофильность его гидроксипроизводным. С увеличением электроно-акцепторных свойств заместителя R нуклеофильность снижается дополнительно, а при R = NO₂ – практически сводится к нулю. Алкилирование солей гидроксифурананов пятикратным избытком иодистого метила в полярном органическом растворителе (CH₃CN, глим, этилацетат) при 20-50°C приводит к образованию соответствующих метоксифурананов **282** (Схема 157). В случае дигидроксифурананов количество иодистого метила увеличивали вдвое. Лишь в случае исходных соединений, содержащих электроно-донорный заместитель R, удается достичь выходов алкоксифурананов до 60%. Попытки алкилирования солей 3-гидрокси-4-нитрофуранана не привели к успеху. Необходимо отметить, что, независимо от свойств заместителя R, алкилирование всегда проходит исключительно по атому кислорода, продуктов N-алкилирования **326** не обнаружено ни в одном случае. Аналогичную региоселективность констатировали и другие авторы, занимавшиеся алкилированием гидроксифурананов [7, 10, 15].

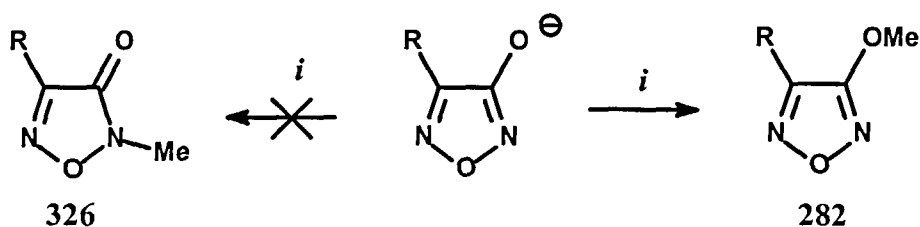


Схема 157. Реагенты и условия: *i*, MeI, 20-50°C, органический растворитель.

Необходимо отметить, что эти же метоксипроизводные **282** были получены при обработке соответствующих нитрофурананов NaOMe при комнатной температуре. Причем, на протекание этой реакции требуется не более 10 мин, а выходы эфиров составляют 80-95%. Т.е., когда спирт более доступен, чем соответствующий алкилгалогенид, синтеза алкоксифурананов **282** из нитрофурананов имеет несомненные преимущества.

Нами обнаружено, что предварительное силилирование гидроксифуранов, может изменить регионаправленность алкилирования. При проведении реакции между триметилсилильными производными гидроксифуранов **327** и ортоэфирами при повышенной температуре впервые удалось направить алкилирование по атому азота цикла. 2-Алкил-1,2,5-оксадиазолин-3-оны **326** были получены с выходами 35-65% (Схема 158). *O*-Алкилированные производные - алкоксифураны **282** (35-55%), однако, образуются в этой реакции в качестве побочных продуктов.

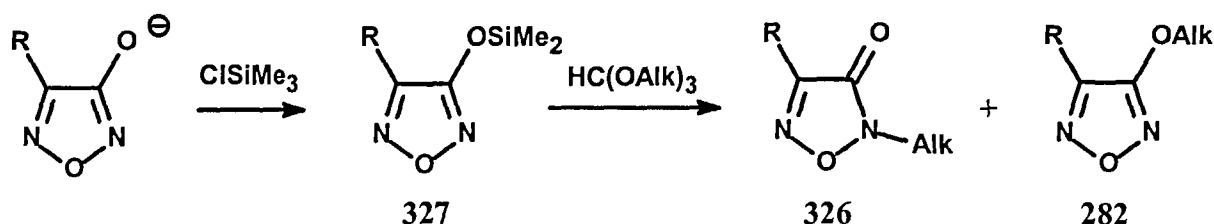


Схема 158. Реагенты и условия: *i*, Me₃SiCl, NEt₃, CH₂Cl₂, 20-50°C;
ii, HC(OAlk)₃, 100-120°C.

Ранее (см. раздел III.7.3) сообщалось, что реакции нитрофуранов со слабыми основаниями и нуклеофилами наблюдается образование симметричных производных дифуранилового эфира. Необходимо отметить, что эти реакции приводят к образованию лишь симметричных производных; в редких случаях (при использовании в качестве реактантов нитроазоксифуранов) в качестве побочных продуктов наблюдалось образование несимметричных дифураниловых эфиров (см. схему 137). Очевидно, однако, что именно несимметричные продукты могут обеспечить более широкое варьирование физико-химических и прикладных свойств.

Известно, что дифениловые эфиры способны вступать в реакцию переэтерификации (Схема 159) [232], приводя в результате к смешанным (т.е. не симметричным) эфирам. Нам не удалось найти в литературе упоминаний о возможности участия в аналогичных превращениях дигетариловых эфиров.

Было показано [232], что арилоксигруппа с заместителем X в динитроэфире вытесняется атакующей арилоксигруппой с заместителем Y в том случае, когда Y будет более электронодонорным, чем X. Попытки переэтерификации эфира, содержащего заместитель X, фенолятом с менее электронодонорным заместителем Y, были безуспешны; исходные соединения выделялись неизменными [232].

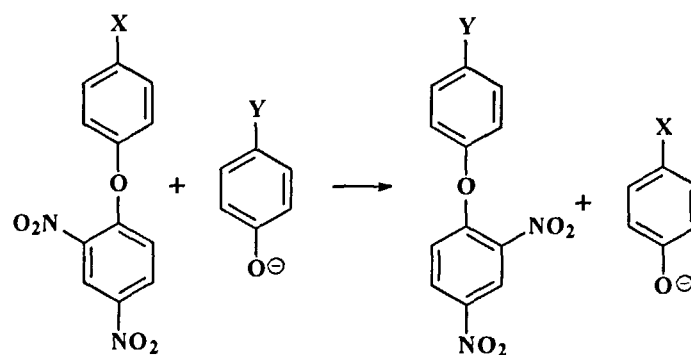


Схема 159. Переэтерификация диарилowych эфиров.

Для определения возможности протекания аналогичной реакции в фуразановом ряду (Схема 160) была изучена реакция между 3,3'-динитродифуразаниловым эфиром **232** и Na-солью 3-гидрокси-4-цианофуразана **306b**; в результате можно было ожидать образования несимметричного эфира **308**, а также продукта вторичной переэтерификации - симметричного эфира **309**.

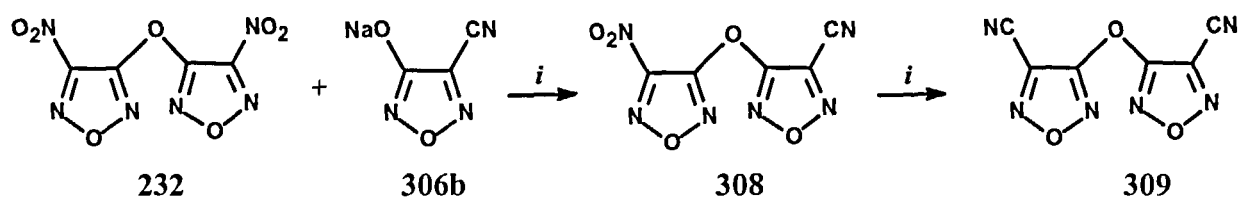


Схема 160. Реагенты и условия: *i*, MeCN, 40-80°C.

Действительно, взаимодействие эфира **232** с солью **306b** в среде абс. ацетонитрила при 50°C сопровождалось образованием несимметричного эфира **308**. ГЖХ контроль за ходом реакции показал, что через 40 мин в реакционной смеси наблюдалось примерно равное количество эфиров **232** и **308**. Заметим, что спустя час от начала реакции образование симметричного продукта **309** не наблюдалось, тогда как по истечении 2 часов в реакционной смеси присутствовало уже около 6% этого вещества. При этом 14% исходного эфира **232** оставалось не прореагировавшим, а доля несимметричного продукта **308** составила 79%. Суммарный выход эфиров составлял в этой реакции 96%.

На Рис. 7 приведены концентрационные профили соединений **232**, **308** и **309**. S-образная форма кривых обусловлена, по всей видимости, тем, что эфир **1** прибавлялся к соли не одномоментно. Хотя полученные данные не могут рассматриваться как полноценный кинетический эксперимент, тем не менее, их можно использовать для получения информации о соотношении констант скоростей стадий реакции. Из схемы 160

видно, что данная реакция относится к последовательно-параллельным. Для определения соотношения констант k_1 и k_2 первой и второй стадий, данные обрабатывали по уравнению [233]

$$N_1 = \frac{1}{k_2/k_1 - 1} [N_0 - N_0^{k_2/k_1}]$$

где N_1 - мольная доля **308**, N_0 - мольная доля **232**, k_1 и k_2 - константы скоростей первой и второй стадий соответственно. Результаты обработки показаны на рис. 8. Получено $k_2/k_1 = 0.05 \pm 0.02$.

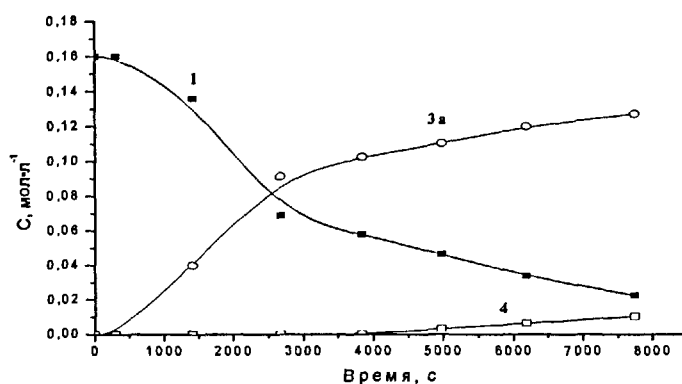


Рис. 7. Концентрационные профили компонентов реакции (см. схему 160).
Номера кривых соответствуют номерам соединений на схеме.

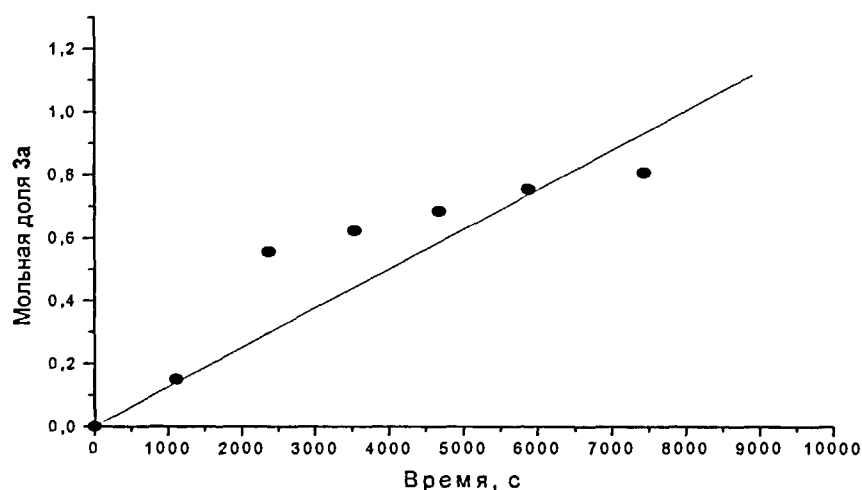


Рис. 8. Определение соотношения констант первой и второй стадий
(см. схему 160) по уравнению [233].

Когда для переэтерификации были использованы соли гидроксифуразанов **328** (Схема 161), содержащих более электронодонорные заместители, реакция образования несимметричных эфиров **329** полностью завершалась при температуре 70-80°C уже за 5-15 мин (по данным ТСХ и ГЖХ исходное соединение в реакционной смеси отсутствовало). Необходимо отметить, что при этом вторичной переэтерификации, даже при использовании двукратного избытка соли **328** и увеличения продолжительности выдержки до 6 часов, не наблюдалось.

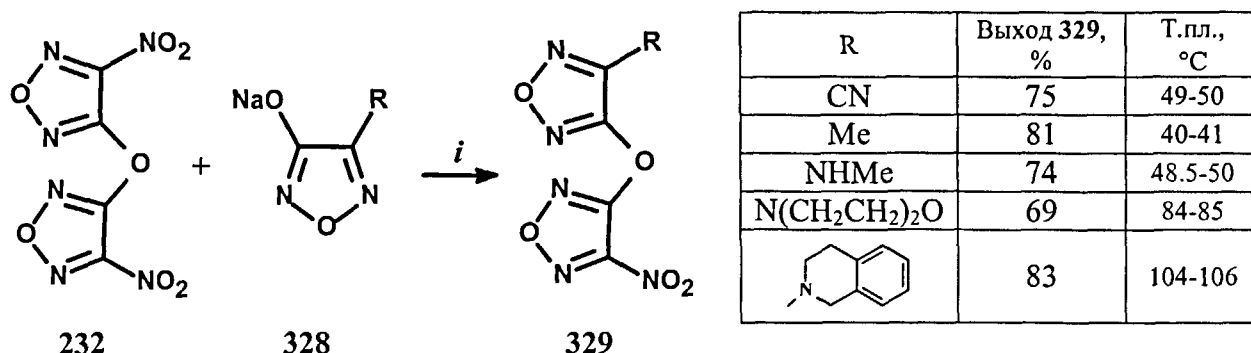


Схема 161. Реагенты и условия: *i*, MeCN, 70-80°C.

Изучены также другие пути синтеза несимметричных дифуразаниловых эфиров **329**. При реакции нитрофуразанов с солями гидроксифуразанов, являющимися слабым основаниями, в среде абс. MeCN образуются только производных симметричного дифуразанилового эфира (см. схему 135). Проведено детальное исследование влияния на ход реакции заместителей в нитро- и гидроксифуразанах, катиона соли гидроксифуразана, растворителя, температуры и различных катализаторов.

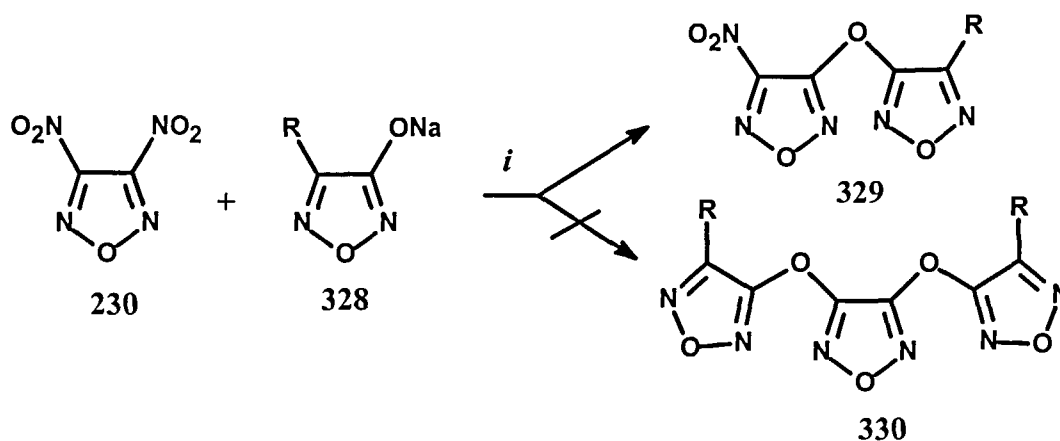


Схема 162. Реагенты и условия: *i*, глим, 70-80°C.

В результате был найден простой метод синтеза несимметричных производных. Оказалось, что, как и при реакции других слабых нуклеофилов с нитрофуразанами (см., например, схему 148), проведение реакции в растворителе (различные глимы) экранирующем катион обеспечивает протекание обычной реакции нуклеофильного замещения (Схема 162). При этом в 3,4-динитрофуразане **230** обычно замещается лишь одна нитрогруппа, что приводит к образованию несимметричных эфиров **329**. Соединений, типа **330**, в реакционной смеси не обнаружено. Исключением из этого правила является реакция 3,4-динитрофуразана **230** с натриевой солью 3,4-дигидроксифуразана **331** (Схема 163). В этом случае, наряду с продуктом замещения одной нитрогруппы, таким как соединение **332**, образуется продукт замещения двух нитрогрупп, такой как соединение **333**.

Образованию трициклического соединения **333**, вероятно, благоприятствует формирование термодинамически выгодного шестичленного цикла. С другой стороны, причина такого направления реакции может быть обусловлена высокой нуклеофильностью (по сравнению с солями других гидроксифуразанов) ди-Na-соли **331**.

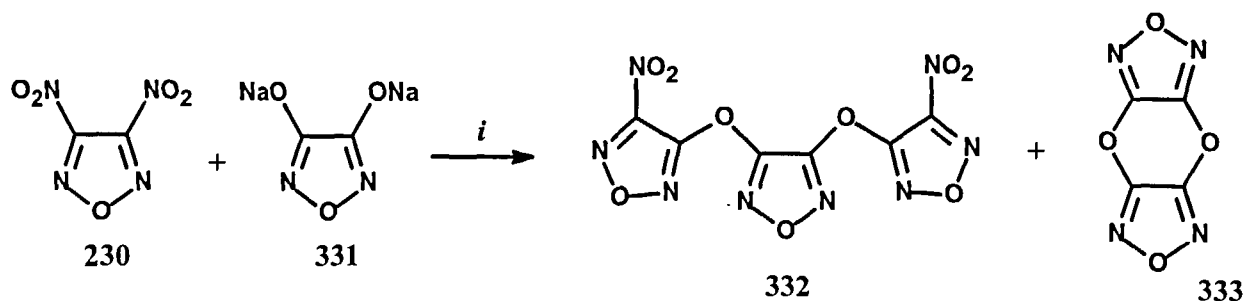


Схема 163. Реагенты и условия: *i*, диглим, 70-80°C.

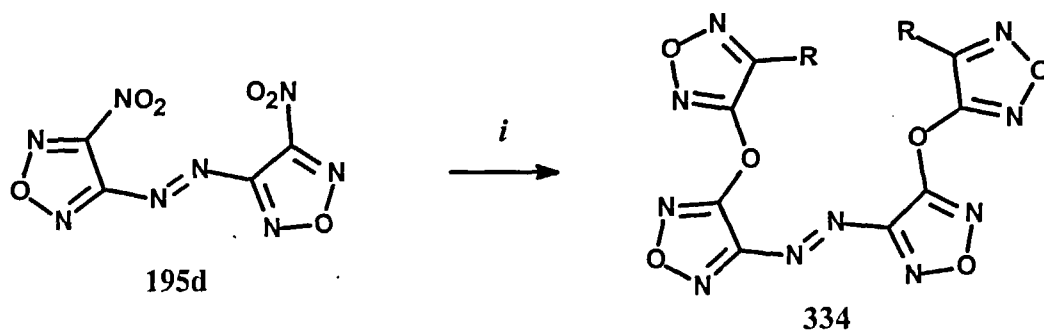


Схема 164. Реагенты и условия: *i*, соль **328**, глим, 70-80°C.

В 4,4-динитроазофуразане **195d**, при обработке избытком соли гидроксифуразана **328**, легко замещаются обе нитрогруппы (Схема 164).

Попытки заместить лишь одну нитрогруппу в соединение **195d**, используя эквимольное количество соли гидроксифуразана **328**, приводит к образованию сложной смеси продуктов, так как выделяющийся в процессе реакции нитрит-ион промотирует образование гидроксифуразанов и симметричных дифуразаниловых эфиров (см., например, схему 132).

Взаимодействие нитроазоксифуразанов с солями гидроксифуразанов проходит через неселективное замещение как нитро-, так и азоксифуразанильных фрагментов, давая смесь соответствующих эфиров. Так, при реакции соединения **241** с солью **306b** образуются эфиры **308** и **335** (Схема 165). И в этом случае, при недостатке соли гидроксифуразана **306b**, выделяющийся в процессе реакции нитрит-ион выступает в качестве конкурирующего нуклеофила. В результате соединение **241** растрчивается на образование гидроксифуразанов и симметричных дифуразаниловых эфиров согласно схеме 137.

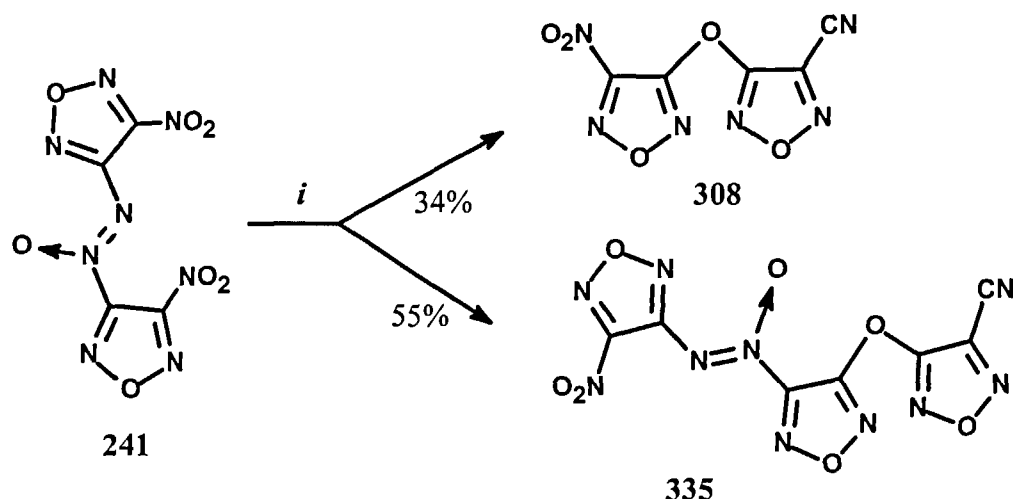


Схема 165. Реагенты и условия: *i*, Na-соль **306b**, глим, 80°C.

С другой стороны, азоксифуразаны, не содержащие других уходящих групп, гладко реагируют с солями гидроксифуразанов с отщеплением лишь азоксифрагмента (Схема 166). Несимметричные эфиры **329** образуются при этом с выходами 46-68%.

Столь же селективно проходит замещение нитрамино- и сульфонильных групп (Схема 167). Выходы несимметричных эфиров выше при использовании сульфона **284**, что, вероятно, связано с меньшими потерями на стадии выделения.

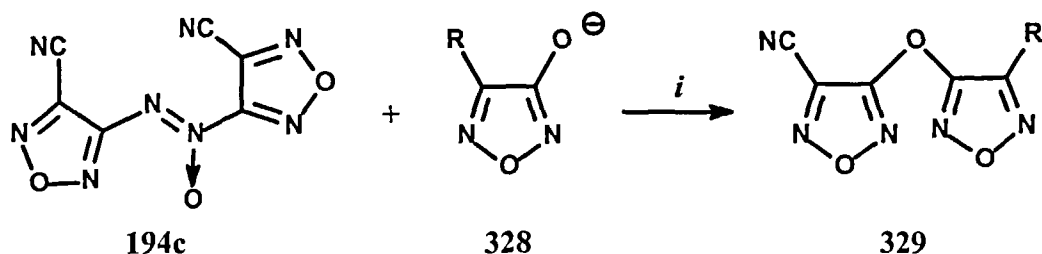


Схема 166. Реагенты и условия: *i*, Na-соль гидроксифуразана, глим, 80°C.

При замещении нитраминного фрагмента соединения **218** в реакционной смеси фиксируется (по ТСХ) более сложная картина. Выделить чистый продукт удастся либо многократной кристаллизацией, либо хроматографически. При избытке соли гидроксифуразана, однако, уже независимо от исходных нуклеофугов, может протекать реакция перэтерификации образующегося несимметричного эфира.

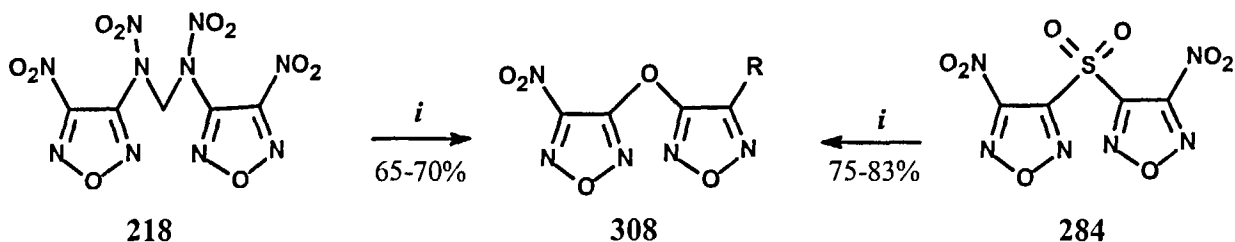


Схема 167. Реагенты и условия: *i*, Na-соль **328**, глим, 80°C.

Соли 3-гидрокси-4-нитрофуразана **231a** не вступают ни в одну из указанных выше реакций.

Нами показано, что соли гидроксифуразанов **328** могут выступать в качестве нуклеофильных реагентов по отношению к различным активированным гетерилгалогенидам. При взаимодействии гидроксифуразанов с тетрахлорпирaziном преимущественного образования того или иного продукта удалось добиться, меняя катион соли и катализатор, растворитель и температуру (Схема 168). В результате исследования выяснилось, что наиболее гладко реакция проходит в условиях межфазного катализа. Так, исследование показало, что тетрахлорпиразин не реагирует в среде кипящего глина с Na-солями **328**, содержащими даже донорные заместители. Попытки проведения этой реакции в условиях межфазного катализа (МФК) [234] в системе жидкость-жидкость (бензол/вода/ТЭБАХ) также не дали желаемого результата; при этом наблюдался лишь гидролиз исходного галоидпиразина. Однако мы нашли, что успеха можно добиться в условиях МФК при использовании системы жидкость-твердое тело (бензол/Na₂CO₃/тетраалкиламмониевая соль). При этом образуются продукты моно- **336** и

дизамещения **337** (Схема 168). В качестве тетраалкиламмониевых солей использовались триэтилбензиламмоний хлорид (ТЕБАХ) и тетрабутиламмоний гидросульфат, что не отражается на выходах и соотношении продуктов реакции.

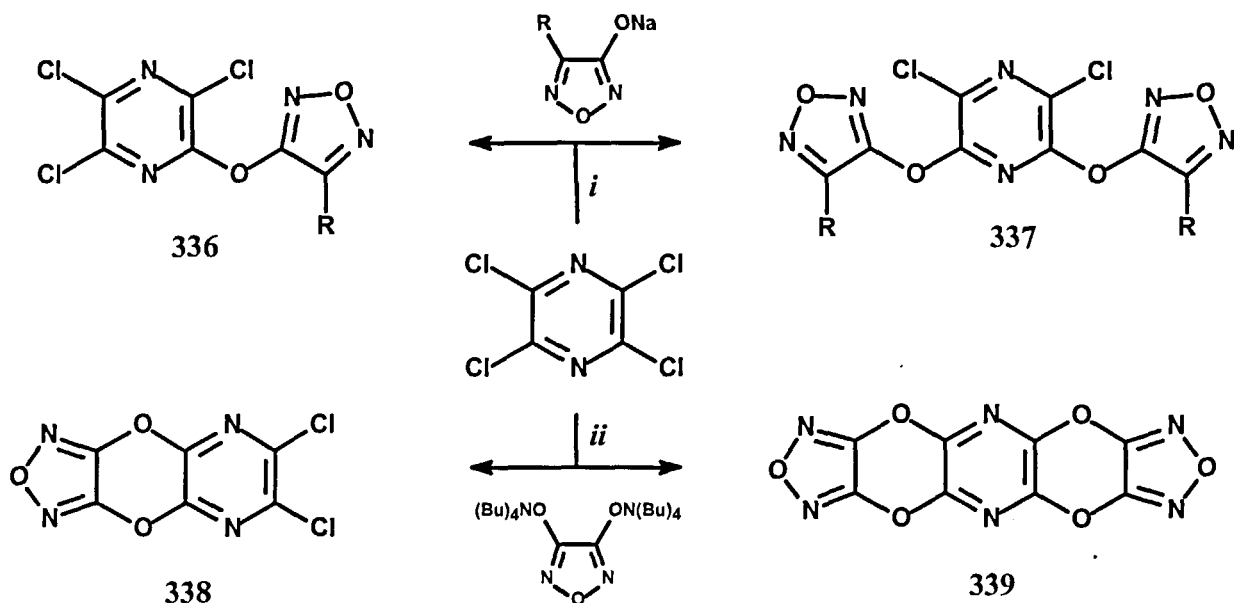


Схема 168. Реагенты и условия: *i*, Na₂CO₃, бензол, ТЕБАХ, 60°C;

ii, бензол, NBu₄Cl, 60°C.

Отметим, что добиться успеха в вовлечение в реакцию 3,4-дигидроксифуразана удалось лишь при использовании его тетраалкиламмониевых солей (Схема 168). При этом удалось разработать методы выхода как к трициклической системе **338** (77%), так и пентациклу **339** (до 45%).

3-Гидрокси-4-нитрофуразан **231a** не взаимодействует с тетрахлорпирaziном и аналогичными активированными гетерилгалогенидам.

Проведено обширное исследование по поиску путей активации нуклеофильных свойств 3-гидрокси-4-нитрофуразана **231a**. Решение было найдено в результате использования для этой цели поливалентных производных иода, применяемых для активации не нуклеофильных неорганических анионов [219]. Оказалось, что иодозилбензол является эффективным переносчиком нитрофуразанокси-фрагмента (Схема 169). Взаимодействие системы гидросинитрофуразан/PhIO с циклогексеном и циклопентеном сопровождается образованием нитрофуразаниловых диэфиров

циклоалкан-1,2-диолов **340** ($n = 1$ или 2) с 32-55% выходами. Аналогично реагируют и некоторые другие гидроксифуразаны.

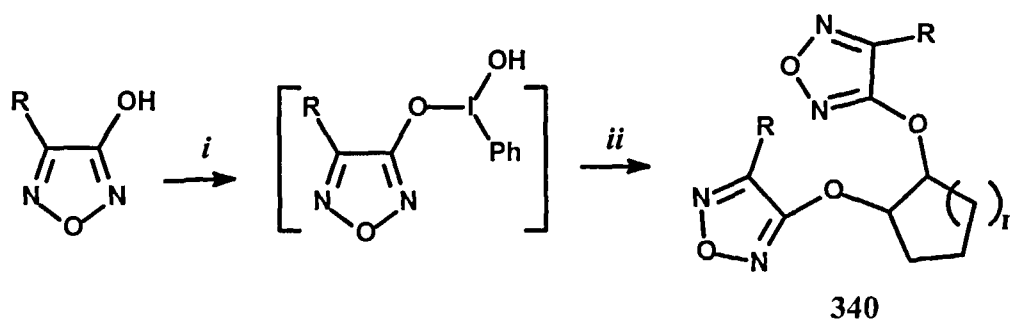


Схема 169. Реагенты и условия: *i*, PhIO, CH₂Cl₂, 20°C;
ii, циклопентан или циклогексан, 20°C.

Показано также, что ряд замещенных алкинил(фенил)иодониевых солей 3-гидрокси-4-нитрофуразана **341** может быть получен взаимодействием гидроксинитрофуразана **231a** с иодозилбензолом и терминальными ацетиленами в безводных условиях (Схема 170). Это первый пример успешного получения иодониевых солей, включающих гетероциклический анион в качестве противоиона.

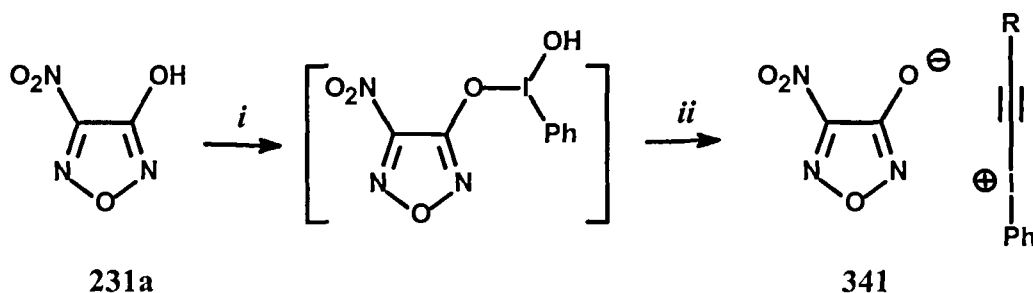


Схема 170. Реагенты и условия: *i*, PhIO, CH₂Cl₂, 20°C;
ii, R-C≡CH, 20°C.

Таким образом, определен круг реакций, в которых в качестве реагентов могут быть использованы гидроксифуразаны. Найден способ вовлечения в некоторые реакции ненуклеофильного 3-гидрокси-4-нитрофуразана и его аналогов. Разработан первый способ N-алкилирования гидроксифуразанов. Впервые обнаружена возможность протекания реакции переэтерификации в ряду дигетарилловых эфиров. Результаты настоящего исследования дают основание полагать, что гидроксифуразаны могут быть с успехом использованы в органическом синтезе.

III.10. Синтез макроциклов

[26,78,113,117,121,125,129,130,132,135,145,146,190,203,205,206,226,231,236,237]

В представленном выше материале уже отмечалась возможность получения отдельных макроциклов на основе бифункциональных производных фураза (см. схемы 49, 78, 92, 94, 132). Однако та важность и значимость макроциклов в химии и технике, которая стала очевидна в последние десятилетия [238-240], стимулировала нас к более широким исследованиям в этой области.

Синтез модифицированных краун-эфиров (КЭ) - это ключ к влиянию на их свойства. Те или иные направленные модификации скелета макроцикла или введение заместителей в молекулу позволяют получать КЭ со специфическими свойствами имеющие порой строго определенную область применения [238-240].

Учеными многих стран ведутся фундаментальные исследования КЭ, направленные на совершенствование методов их синтеза и поиск закономерностей структура-свойство. Именно эти работы способствуют выявлению среди них селективных катализаторов и экстрагентов, аналитических реагентов, биологически активных и других соединений [238-240].

Большой ряд краун-эфиров получил широкое распространение в качестве катализаторов межфазного переноса. К этим соединениям, в частности, относится дибензо-18-краун-6 (Рис.8).

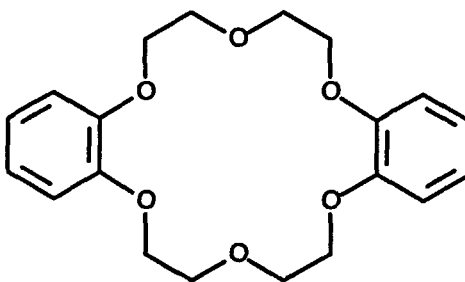


Рис.8. Дибензо-18-краун-6.

Нами был предпринят синтез аналога этого соединения, включающих вместо бензольного фуразановый цикл. Очевидно, что включение фуразанового фрагмента в контур макроцикла должно существенным образом повлиять на распределение электронных плотностей в макроцикле, а появление в макроцикле дополнительных гетероатомов этого малого цикла, дает основание ожидать и своеобразного поведения при комплексообразовании.

Следуя обычной для КЭ методологии высокого разбавления, макроцикл **342** был получен с выходом лишь 7% (Схема 171). Исследование показало, что это соединение, также как и макроцикл **182** (см.схему 78), обладает высокой комплексообразующей способностью; разрушение комплекса происходит лишь в жестких условиях. Низкий выход соединения **342**, вероятно, обусловлен именно потерями при выделении его из комплекса.

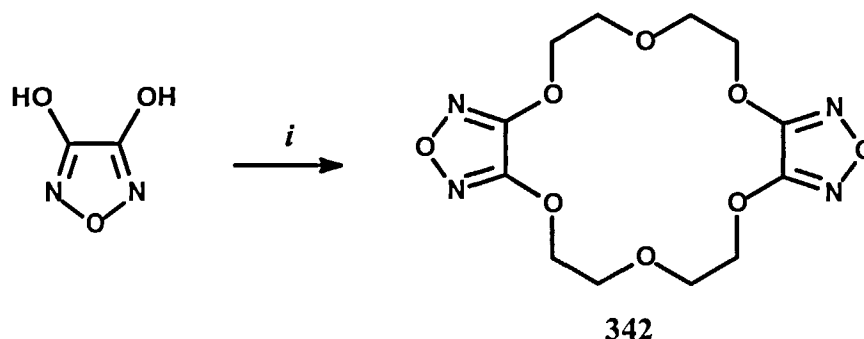


Схема 171. Реагенты и условия: *i*, $O(CH_2CH_2Cl)_2$, бутанол/ H_2O , NaOH, $60^\circ C$.

Сложность получения этих макроциклов затрудняла подробное изучение этих систем. Интерес, вызванный структурами такого типа, спровоцировал нас к поиску других, более эффективных, способов получения макроциклов, включающих фуразановый фрагмент.

Наиболее продуктивным для конструирования фуразан-содержащих крупн-эфиров оказалось использование комбинации описанных в предыдущих главах методов.

Нами был спланирован и осуществлен синтез нового типа аналогов КЭ, включающих непосредственно в макроциклическую часть фуразановый цикл и традиционные для КЭ фрагменты. Основной принцип, который лег в основу стратегии синтеза, демонстрирует схема 172. Т.е. формирование макроцикла должно осуществляться за счет сшивки двух аминифуразанильных фрагментов, предварительно введенных в нециклический предшественник.

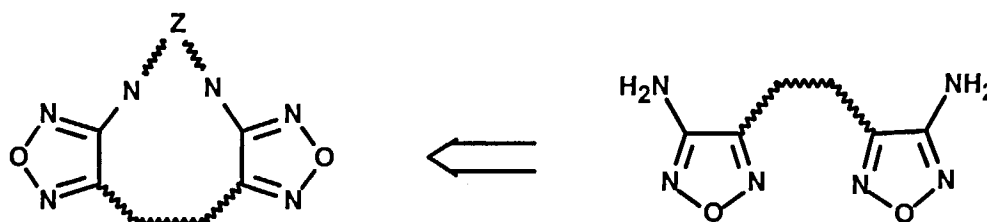
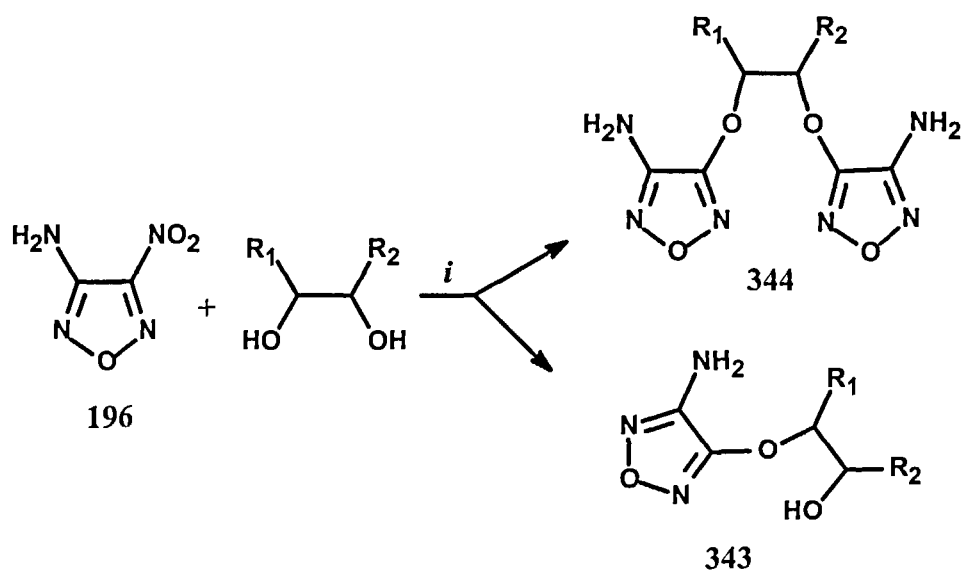


Схема 172. Стратегия синтеза фуразан-содержащих макроциклов..

В качестве базового соединения для синтеза диаминофуразанильных предшественников был выбран 3-амино-4-нитрофуразан **196**. Следуя ранее изученной нами реакции нитрофуразанов с О-нуклеофилами, осуществлено взаимодействие соединения **196** с 1,2-диолами в присутствии оснований (гидридами, гидроксидами и карбонатами щелочных металлов) в полярных растворителях (ДМСО, ДМФА, глим, диглим, N-метилпирролидон) (Схема 173). В результате этой реакции образуется смесь моно- **343** и диаминов **344**. Показано, что оптимальный выход бис(аминофуразаниловых) эфиров диолов **344** может быть достигнут при проведении реакции в среде ДМСО в присутствии карбоната цезия. При этом, стерически незатрудненные диолы дают лучшие выходы диаминов.



a, R = R₁ = H; b, R = CH₃, R₁ = H; c, R = R₁ = CH₃; d, R-R₁ = (CH₂)₄

Схема 173. Реагенты и условия: *i*, Cs₂CO₃, ДМФА, 60°C.

Проведенные исследования послужили основой для расширения круга бис(аминофуразанильных) соединений. Двадцать таких бис-аминов был синтезирован на основе ди- и триэтиленгликолей, 1,3-, 1,4-, и 1,6-диолов, димеркаптанов, так же как и их функционализированных аналогов (выходы 65-85%).

Исследовано также взаимодействие с пертаэритритом (Схема 174). В то время как в зависимости от соотношения реагентов могут быть получены продукты разной степени

замещения, наше внимание было сконцентрировано на тетраэфире **345**. Оптимизация синтеза соединения **345** позволила добиться выхода 76%.

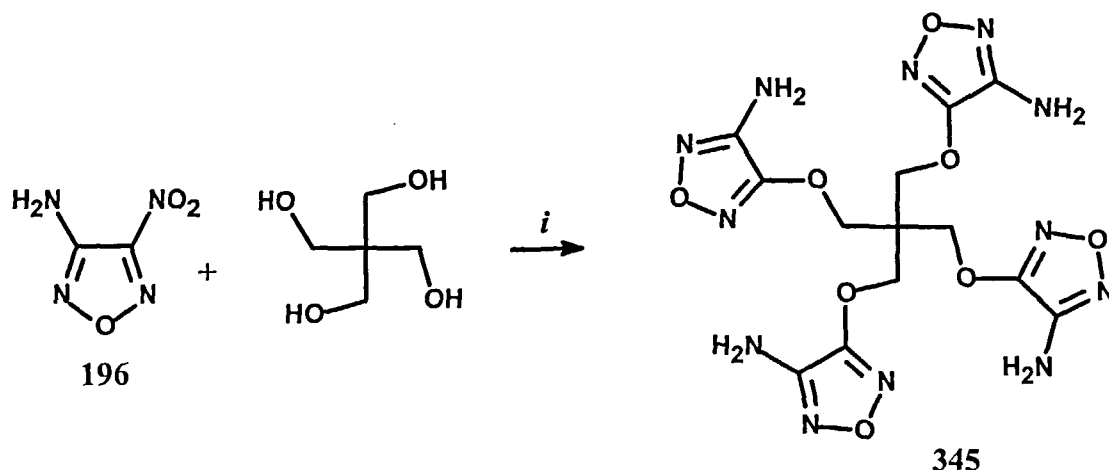
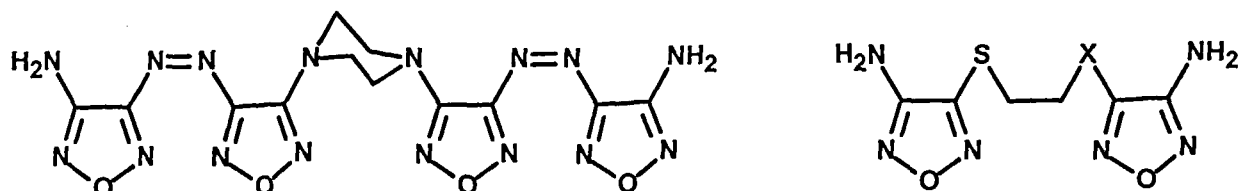


Схема 174. Реагенты и условия: *i*, Cs₂CO₃, ДМФА, 60°C.

Проведено также исследование взаимодействия других 3-амино-4-*R*-фуразанов, содержащих в заместителе *R* реакционноспособные группы, с би-нуклеофилами, такими как диолы, меркаптоспирты, бисмеркаптаны, аминоспирты и диамины (некоторые примеры этих реакций упоминались в предыдущих разделах) Оказалось, что в большинстве случаев методология синтеза бис(аминофуразанильных) соединений из 3-амино-4-нитрофуразана, дает удовлетворительные результаты и для его аналогов. Однако, для соединений обладающих повышенной нуклеофугностью, проведение реакции в более мягких условиях (например, при более низких температурах, с применением триэтиламина в качестве основания, использование менее полярных растворителей) дает более высокие выходы целевых диаминов. В результате получен ряд соединений (более 20), включающих два и более аминофуразанильных фрагмента. Некоторые примеры представлены на рис.9.



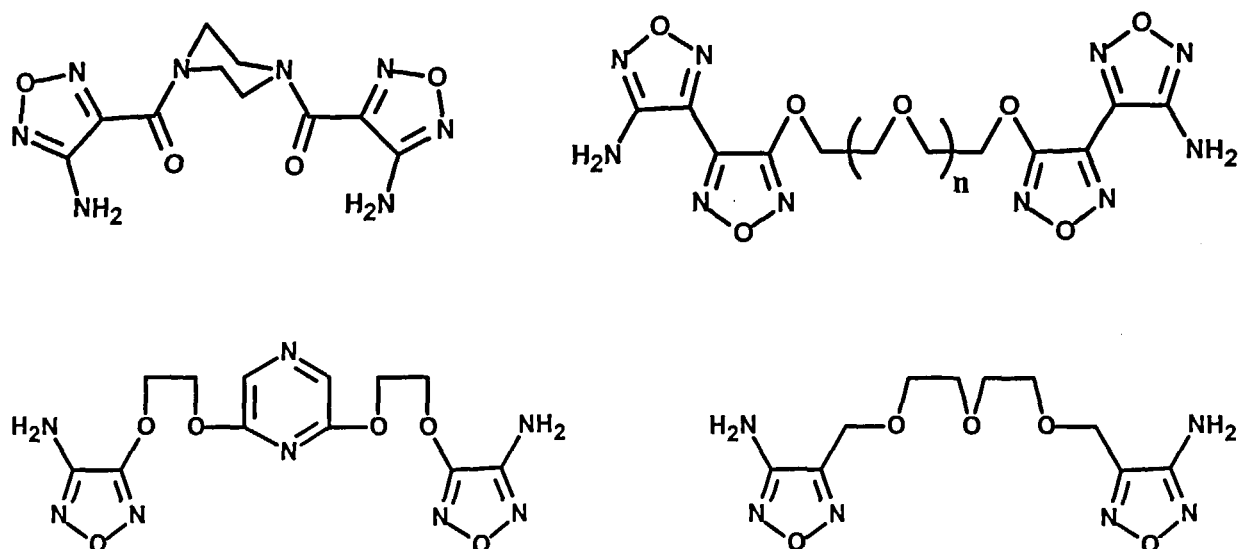


Рис.9. Примеры синтезированных диаминов.

Нами показано, что полученные диамины могут быть зациклизованы тремя способами: (i) конденсацией с альдегидами; (ii) диазотированием, с образованием циклических триазенов; (iii) окислительной конденсацией двух аминогрупп до азогруппы.

Так, обработка диаминов 346 водным раствором формалина в кислой среде приводит к образованию продуктов внутри- 347 и межмолекулярной конденсации 348 (Схема 175). Отметим, что из продуктов межмолекулярной конденсации удалось выделить лишь димеры ($m=2$). Оказалось, что с увеличением количества звеньев в цепочке, связывающей фуразановые циклы, выход продукта внутримолекулярной реакции 347 ($m=1$) возрастают.

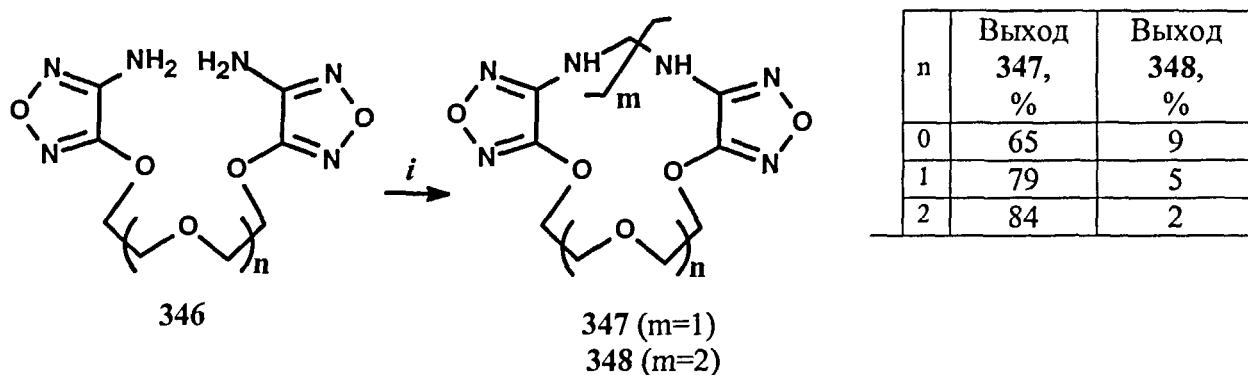


Схема 175. Реагенты и условия: i, $\text{CH}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCl}$, 20°C .

Если вместо формалина в эту реакцию ввести бензальдегид, то образуется сложная смесь продуктов. По данным хромато-масс-спектрометрии наряду с желаемыми

продуктами (аналогичными представленным в схеме 175), образуются основания Шиффа и нециклические соединения. Попытки хроматографического разделения образовавшихся продуктов не принесли положительного результата.

Как сообщалось выше (см. раздел III.6.4), при диазотировании аминифуранов легко образуются триазены. Аналогично при диазотировании ведут себя и диаминны **346** (Схема 176). Необходимо отметить, однако, что при такой макроциклизации удастся выделить лишь продукты внутримолекулярной реакции **349**. В процессе диазотирования образуется ряд побочных продуктов, которые намного лучше растворяются в воде, чем макроциклы **349**, и не создают больших сложностей при очистке.

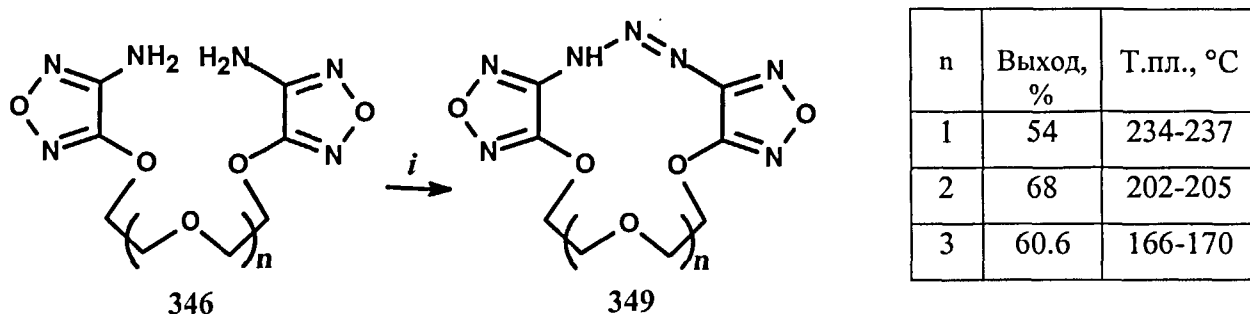


Схема 176. Реагенты и условия: *i*, NaNO₂/H₂O/HCl/AcOH, 0-20°C.

Как и при конденсации с формалином (схема 175), при диазотировании с увеличением количества звеньев в цепочке диаминов выход продукта внутримолекулярной реакции возрастает.

Однако наиболее привлекательной нам представлялась перспектива получения макроциклов, включающих азофуразановый фрагмент, т.е. макроциклов дополнительно модифицированных эндоциклической азогруппой. Наличие сопряженной системы из двух ароматических пятичленных циклов и азогруппы придает хромофорные свойства этим соединениям. В семействе хромофорных макроциклов подобных структурных фрагментов ранее не встречалось.

Необходимо отметить, что в то время, как общий уровень разработок по синтезу КЭ довольно высок, исследования, касающиеся хромофорных КЭ крайне скудны. Однако, даже эти, немногочисленные, данные демонстрируют очевидную эффективность их использования в аналитической химии - для калориметрического фиксирования сверх низких количеств различных металлов; как фоточувствительных реагентов; в качестве контрастных реагентов для наблюдения за перемещением биоактивных металлов в тканях биологических объектов; при исследовании кинетики межфазных реакций и др.. Развитию

исследований в области хромофорных КЭ мешает отсутствие приемлемых методов их синтеза. Описанные в литературе длительные многостадийные процедуры их синтеза не дают даже и 1% выхода целевых макроциклов.

Арсенал существующих хромофорных КЭ не велик [241,242]. Все эти соединения, как правило, включают хромофорную группу в качестве заместителя в боковой цепи. В тоже время, на базе азобензола получен целый ряд макроциклов с развитой хромофорной системой; однако известны лишь единичные примеры таких циклов включающих также алкильные цепочки с атомами кислорода. Эти соединения представляют большой интерес как потенциальные фоточувствительные, селективные хромогенные комплексообразующие и окислительно-восстановительные реагенты, мембрано-активные препараты. Существует несколько подходов к синтезу макроциклов включающих эндоциклический азобензольный фрагмент; однако можно отметить, что все они дают низкие выходы целевых продуктов, многостадийны и трудоемки. Сведения об аналогах КЭ, включающих в контур макроцикла как азогруппу, так и гетероциклическую структурную подъединицу в литературе отсутствуют.

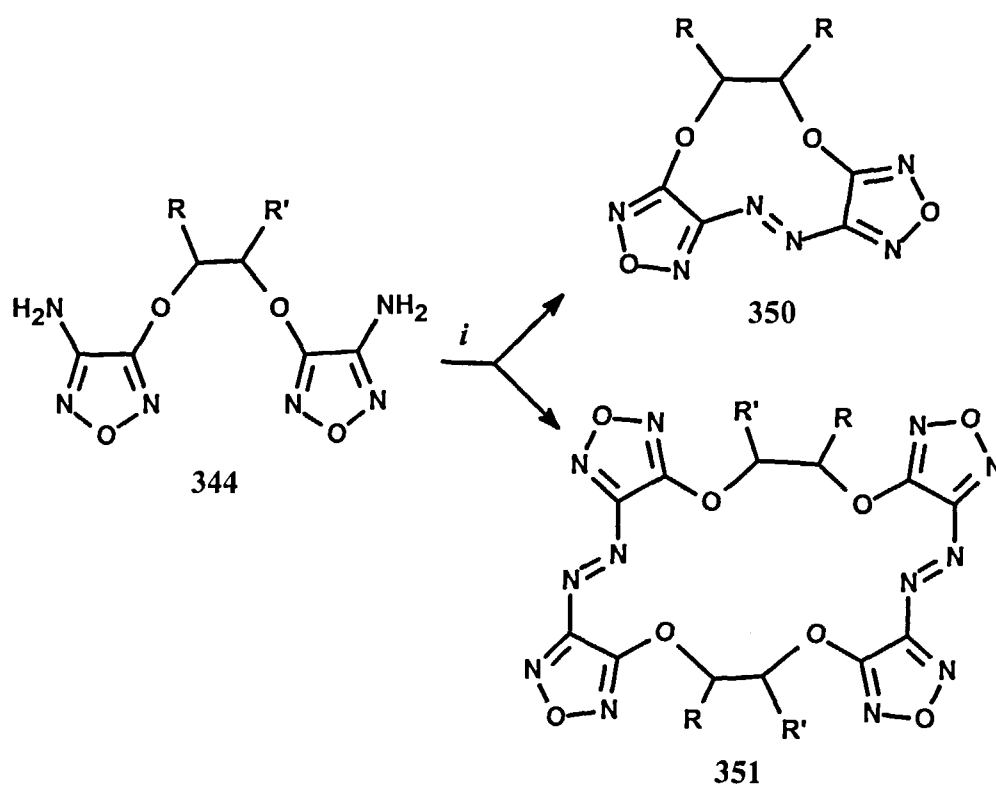
Необходимо подчеркнуть еще один важный факт, зафиксированный для макроциклов, включающих эндоциклический азобензольный фрагмент. Наличие в контуре макроцикла азогруппы, способной к *цис/транс* изомерии, позволяет целенаправленно изменять размер полости макроцикла под влиянием определенных факторов, т.е. размер полости может изменяться за счет конформационных переходов. Такие соединения крайне интересны для создания специфических сенсоров [241,242].

В качестве модельной нами была изучена реакция макроциклизации бис(аминофуразаниловых эфиров замещенных этиленгликоля 344.

Как указывалось выше (см. главу III.6.2) существует ряд методов для окисления аминофуразанов до азофуразанов. Такие обычные системы, как KMnO_4 , NaOCl , или NaOBr в кислой среде обычно дают линейные азофуразаны с высокими выходами. При окислении соединений 344, однако, эти классические реагенты оказались непригодны; бесцветные исходные амины превращались в красно-оранжевый (цвет характерный для азофуразанов) нерастворимый материал, который, вероятно, состоял из смеси линейных азофуразанов и неорганических остатков окислителя, или координационных соединений олигомерных азофуразанов. Это предположение побудило нас использовать в этой реакции окислитель не содержащий неорганических катионов.

Мы нашли, что смесь 10-членных макроциклов 350 и димерных 20-членных макроциклов 351 может быть легко получена при реакции соединения 344 с N,N'-дибромизоциануратом (ДБИ) (Схема 177). Отметим, что простое перемешивание

суспензии реагентов в CH_2Cl_2 при комнатной температуре дает целевые макроциклы с удовлетворительным выходом простым фильтрованием реакционной смеси (для отделения циануровой кислоты и примеси полимеров) и упариванием растворителя. Хроматографическое разделение этой смеси позволило выделить 10-членный макроцикл **350** с выходом 23%. Интересно, в отличие от 10-членного макроцикла, 20-членный макроцикл был изолирован как смесь трех изомеров в соотношении 5:7:1 (**351a'** : **351a''** : **351a'''**) с общим выходом 38%. Эти изомеры были разделены хроматографически. Отметим, что индивидуальные изомеры легко изомеризируются при стоянии давая смесь трех изомеров, что легко фиксируется по ТСХ.



- a, $\text{R} = \text{R}' = \text{H}$
- b, $\text{R} = \text{Me}, \text{R}' = \text{H}$
- c, $\text{R} = \text{R}' = \text{Me}$
- d, $\text{R}-\text{R}' = (\text{CH}_2)_4$

Схема 177. Реагенты и условия: *i*, ДБИ, CH_2Cl_2 , 20°C.

Изомеры **351a'**, **351a''** и **351a'''** имеют одинаковый молекулярный ион в масс-спектрах и элементный анализ, но различные температуры плавления и ТСХ

подвижность. Их структурные различия не отражаются на ЯМР ^1H и ^{13}C спектральных характеристиках.

Для азофуразанового скелета, при $R_1 \neq R_2$, потенциально возможно существование по четыре *цис* и *транс* конформеров относительно $\text{N}=\text{N}$ связи (Рис.10). Эти восемь возможных конформеров могут быть классифицированы указывая относительную ориентацию (*цис*- или *транс*-) $\text{N}=\text{C}$ и $\text{N}=\text{N}$ связей (относительно одинарных $\text{C}-\text{N}$ связей) и этих связей во фрагменте $\text{N}=\text{C}-\text{N}=\text{N}-\text{C}=\text{N}$. Для этого мы использовали систему обозначений Клейна и Прелога [243] (Рис.10). Необходимо отметить, что при $R_1 = R_2$, количество возможных *транс*-конформеров уменьшается до двух, а *цис*- - до трех.

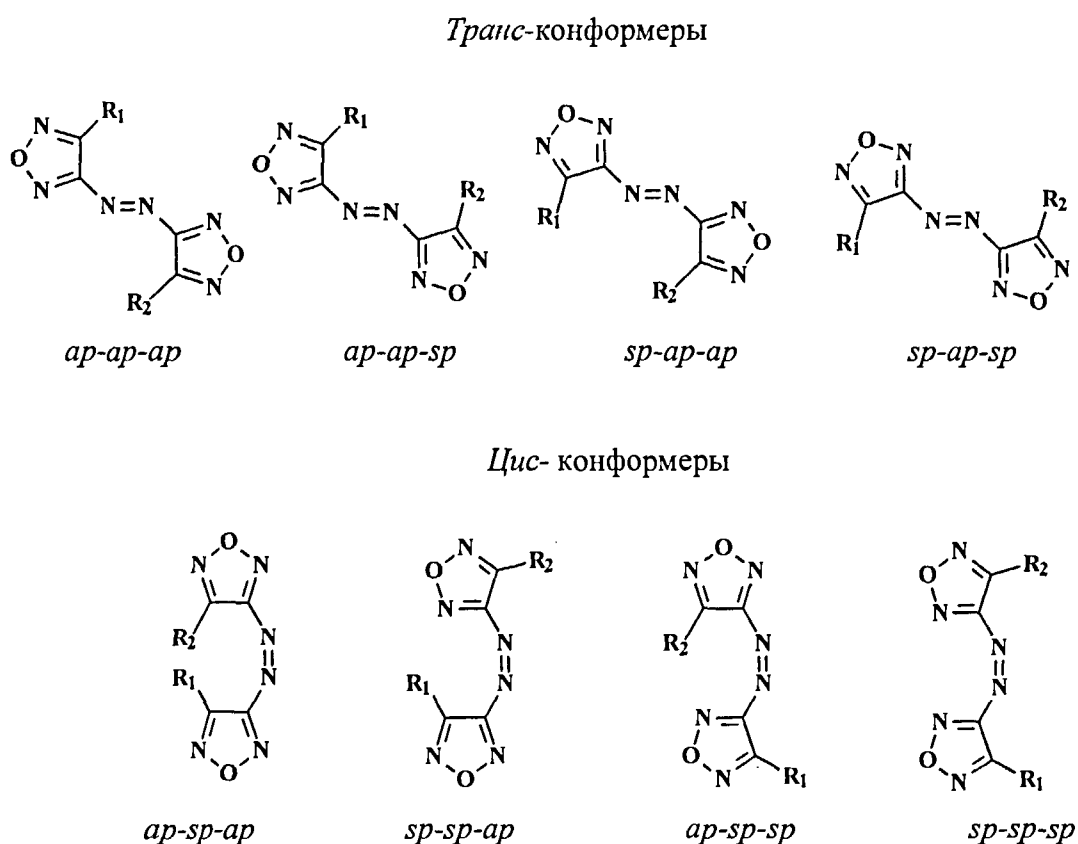


Рис.10. Возможные конформации азофуразанов и их обозначение.

На сегодняшний день только *транс*-азофуразаны были изолированы и охарактеризованы рентгеноструктурным анализом [164,244,245,246]. Вероятно, в твердом состоянии именно эти конформеры наиболее стабильны. Необходимо отметить, однако, что проведение рентгеноструктурного эксперимента лишь при низкой температуре позволяет получить хорошие данные по азофуразанам. При комнатной температуре наблюдается разупорядочивание азогруппы, что является результатом ее «вибрации», т.е. конформационной подвижности. В растворе же, взаимные конформационные переходы

облегчаются, что делает идентификацию этих конформеров крайне трудной или даже невозможной.

Тем не менее, обычная ТСХ однозначно подтверждает существование одного и того же 20-членного макроцикла в нескольких формах.

Наблюдаемое для макроцикла **351** обилие изомеров (конформеров), возможно, является результатом присутствия двух азофуразановых фрагментов, что позволяет предположить существование еще одного типа изомерии, обусловленной ориентацией этих фрагментов в молекуле относительно друг друга (Рис.11).

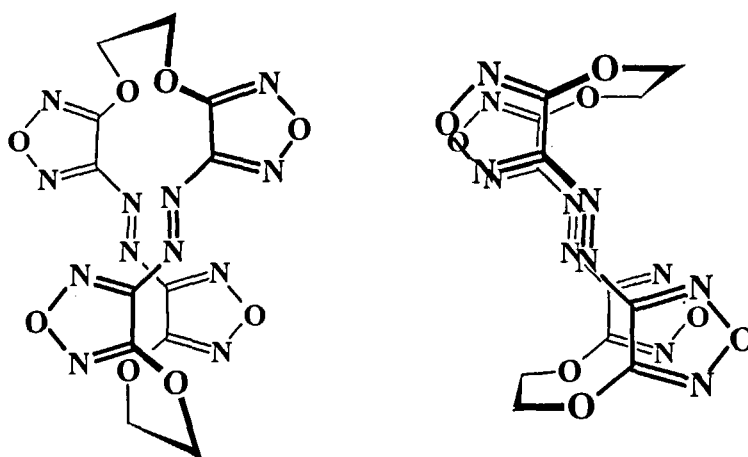
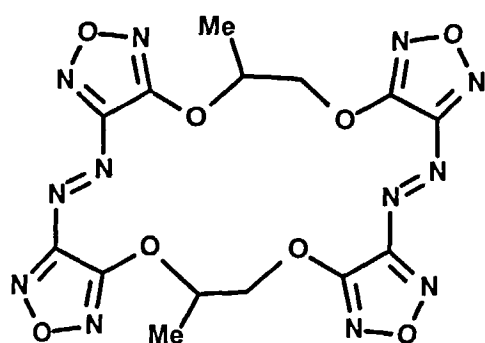


Рис.11. Возможная ориентация азофуразановых фрагментов в макроцикле **351**.

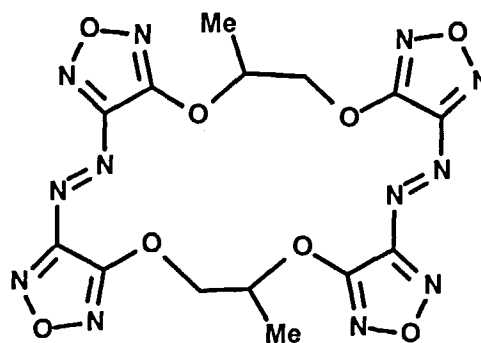
Взаимные переходы этих изомеров должны быть затруднены, т.к. гибкая алкильная связка между фуразановыми циклами крайне коротка.

Однозначное заключение о природе наблюдаемой изомерии можно было бы получить, если бы удалось провести рентгеноструктурное исследование различных изомеров. К сожалению, многочисленные попытки не увенчались успехом. При выращивании кристаллов из различных растворителей (выше указывалось, что в растворе наблюдаются взаимные переходы изомеров) из всех изомеров формируется кристалл лишь одной и той же, очевидно наиболее оптимальной, структуры.

При окислении диамина **344** было получено небольшое количество (9%) продукта внутримолекулярной конденсации, смесь димерных продуктов **351** (49%) и полимерный материал. В этом случае можно было ожидать образования большего числа изомеров соединений **351b**. Так, помимо конформационных изомеров, которые были найдены для макроциклов **351a**, в этом случае возможно существование двух изомеров положения, таких как **351ba** и **7bb** (Рис.12).



351ba



351bb

Рис.12. Вероятные позиционные изомеры макроцикла 351b.

Однако, колоночная хроматография дала только три фракции димерных продуктов в примерном соотношении 5:2:1. Каждая из этих фракций включала оба позиционных изомера **351ba** и **351bb** (имели одинаковую хроматографическую подвижность) в сравнимых количествах (по данным ЯМР). Т.е. конформационная изомерия этих макроциклов в большей степени отражается на их свойствах, чем позиционные перемещения метильной группы.

Аналогичное окисление диамина **344c** дало продукт внутримолекулярной циклизации с выходом лишь 0,5%. Смесь четырех изомерных 20-членных макроциклов (соединения **351c'**, **351c''**, **351c'''** и **351c''''**) была получена с 51% выходом.

В случае диамина **344d**, соответствующий макроцикл **350d** не образуется. При окислении диамина **344d** была получена лишь смесь димеров **351d'**, **351d''** и **351d'''** (68%).

Таким образом, показано, что увеличение стерических препятствий, приносимых мостиковой группой, связывающей аминифуразанильные фрагменты, способствует образованию при окислении продуктов межмолекулярной конденсации.

Было также изучено влияние длины мостиковой группой, связывающей аминифуразанильные фрагменты, на результат окисления (Схема 178). Как и при других методах синтеза макроциклов из бис(аминифуразанильных) предшественников, с увеличением количества звеньев в связывающей цепочке X выход продукта внутримолекулярной циклизации **352** значительно возрастает (см. таблицу под схемой).

Хроматографическое разделение реакционной смеси позволило выделить как циклы с различным числом повторяющихся одинаковых звеньев, так и геометрические изомеры для макроциклов, включающих два азофуразановых фрагмента.

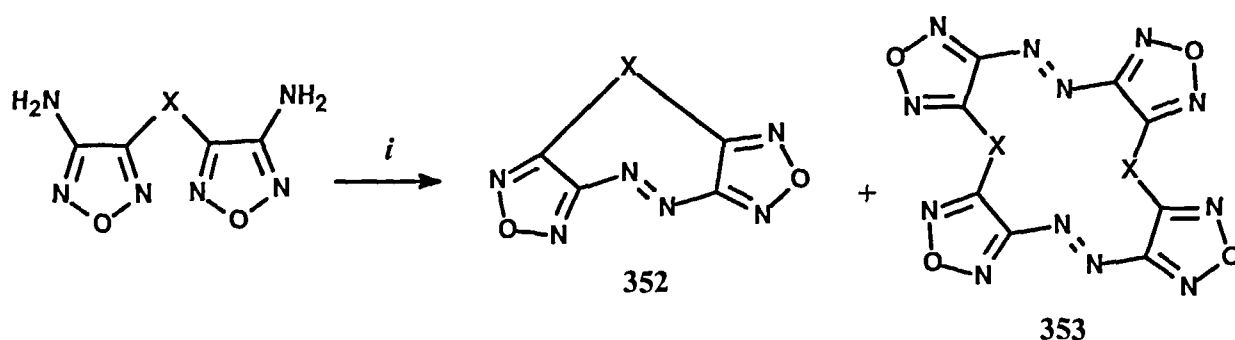


Схема 178. Реагенты и условия: *i*, ДБИ, CH₂Cl₂, 20°C.

| X | Макроцикл 352 | | | Макроцикл 353 | | |
|--|---------------|----------|-----------|-------------------|---------------------|-------------------------------|
| | | Выход, % | Т.пл., °C | | Выход, % | Т.пл., °C |
| -OCH ₂ CH ₂ O- | a | 23 | 118-120 | a' a'' a''' | 14.6 20.5 2.9 | 219-220 263-265 185-186 |
| -OCH ₂ (CH ₂) ₁ CH ₂ O- | b | 28 | 113-115 | b' b'' b''' | 3 8 14 | 210-211 190-191 165-166 |
| -OCH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ O- | c | 92 | 149-150 | c' c'' c''' | 1.6 2.4 0.6 | 247-248 203-205 119-120 |
| -O(CH ₂ CH ₂ O) ₂ - | d | 80 | 94-95 | d | 6 | 232-234 |
| -O(CH ₂ CH ₂ O) ₃ - | e | 66 | 166-167 | e' e'' e''' | 5 2.4 1.2 | 249-250 97-100 207-211 |

Нами установлено, что окислительная макроциклизация может быть осуществлена и с помощью других (кроме ДБИ) безметалльных окислителей, используемых нами при синтезе линейных азофуразанов (см. главу III.6.2). Так, было проведено окисление бис(аминофуразанильных соединений такими окислителями, как фенилиодозодиацетат, трифторацетилгипохлорит и Cl₂O. При этом получены смеси продуктов внутри- и межмолекулярной макроциклизации, аналогичные тем, которые образовывались при использовании ДБИ. Таким образом, реакция не чувствительна к типу окислителя (заметим однако, что использовались лишь безметалльные окислители, являющиеся производными положительно заряженных галогенов).

Более того, многие другие моменты, которые часто оказывают решающую роль при традиционных методах конструирования макроциклов, несущественны в исследуемой нами реакции. Например, показано, что эффект разбавления не оказывает влияния на соотношение продуктов внутри- и межмолекулярной окислительной макроциклизации

бис(аминофуразанильных соединений). Природа растворителя, в котором протекает окисление, также не существенна; он лишь должен обеспечивать хотя бы частичное растворение исходного диаминa и сам быть устойчив к действию окислителя.

Причина такой «неприхотливости» исследуемой реакции, вероятно, кроется в структуре исходных диаминов. Согласно данным рентгеноструктурного анализа, аминофуразанильные фрагменты этих соединений сближены (см. главу 4), что, вероятно, и обеспечивает наблюдаемый результат.

В процессе работы был получен ряд хромофорных макроциклов с различным сочетанием жестких и лабильных структурных блоков с координационными полостями отличающимися как размером, так и дентатностью. Необходимо отметить, что при окислении диаминов, включающих более жесткие структурные фрагменты несущие аминогруппы, образование продуктов внутримолекулярной конденсации является основным. Так, из диаминa **354** образуется 23% макроцикла **355** и лишь 2,5% димера **356** (Схема 179). Отметим, для этих макроциклов не было зафиксировано наличие изомеров.

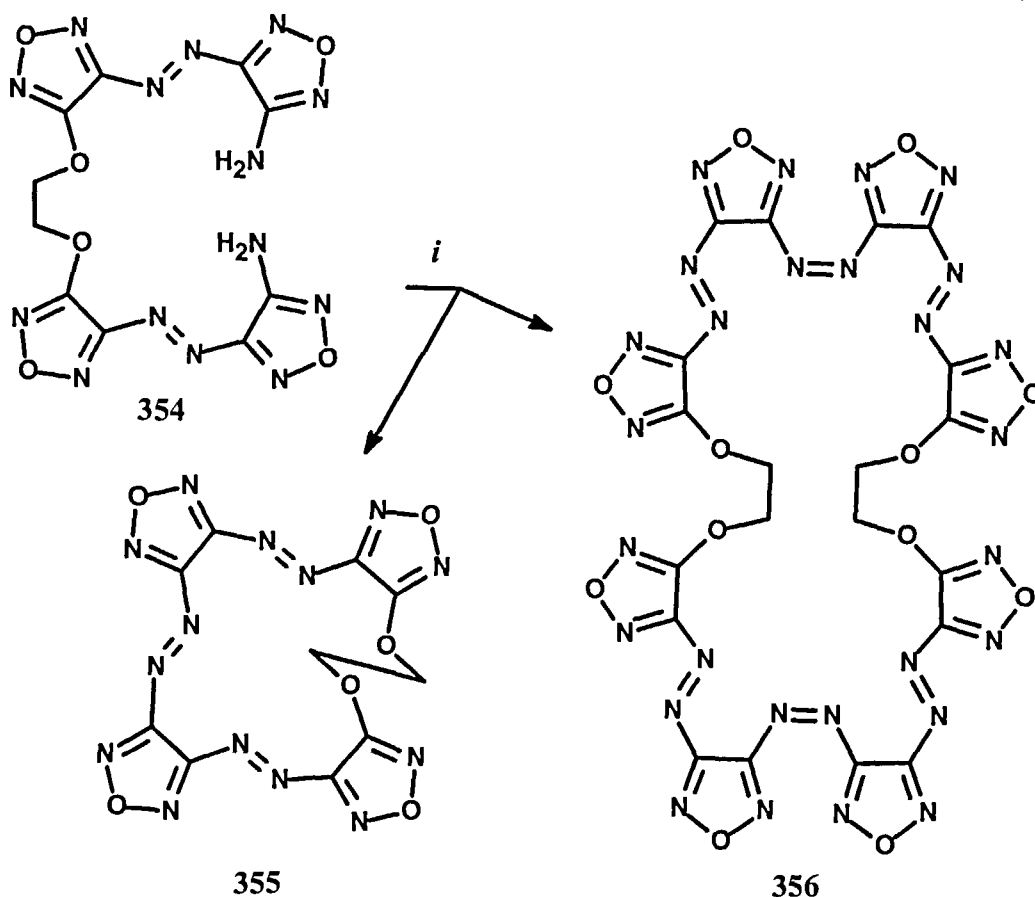


Схема 179. Реагенты и условия: *i*, ДБИ, CH₂Cl₂, 20°C.

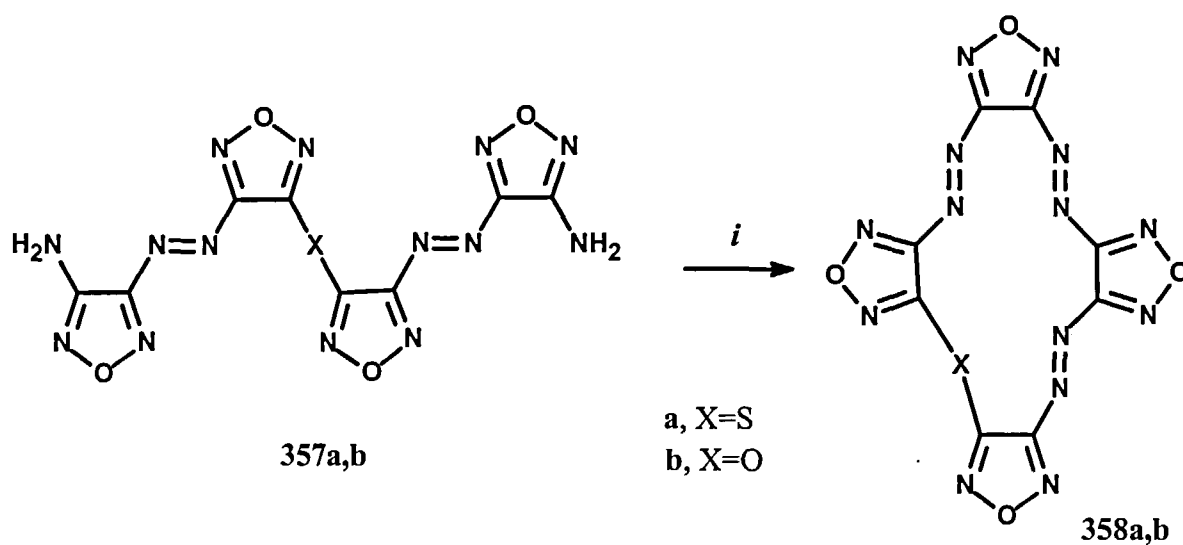


Схема 180. Реагенты и условия: *i*, ДБИ, CH₂Cl₂, 20°C.

При окислении диамина **357a**, образуется 37% макроцикла **358a** в виде единственного изомера (Схема 180). Окисление аналогичного диамина **357b**, включающего эфирный мостик, приводит к образованию двух изомерных продуктов внутримолекулярной циклизации **358b'** (55%) и **358b''** (24%), различающихся по физическим свойствам.

Используя разработанную методологию, было получено около 50 макроциклов. Строение полученных соединений было доказано на основании элементного анализа, масс-спектрометрии, ИК- и ЯМР-спектроскопии. Для ряда макроциклов проведено рентгеноструктурное исследование.

Химическая трансформация азофуразанового фрагмента это путь к получению целой серии полифункциональных соединений. Исследована реакционная способность азофуразановых макроциклов по отношению к окислительным и восстановительным реагентам. Показано, что как окисление, так и восстановление азогруппы до азокси- или гидразо-групп, соответственно, сопровождается потерей хромофорных свойств.

Так, обработка макроциклов фенилгидразином в мягких условиях приводит к восстановлению азогруппы (Схема 181). При этом, независимо от длины цепочки, связывающей фуразановые циклы, наблюдается образование продуктов восстановления **359** с высокими выходами.

Выше было показано, что азофуразаны могут быть превращены в тризамещенные производные гидразина при присоединении к ним Li-органических соединений (см. схемы 42 и 43). Аналогично, при обработке макроцикла **352d** *n*-бутиллитием образуется тризамещенный гидразин **362** (33%) (Схема 182).

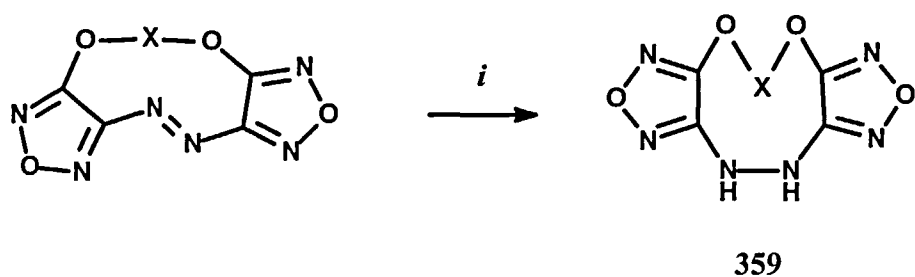


Схема 181. Реагенты и условия: *i*, PhNHNH₂, спирт, 20°C.

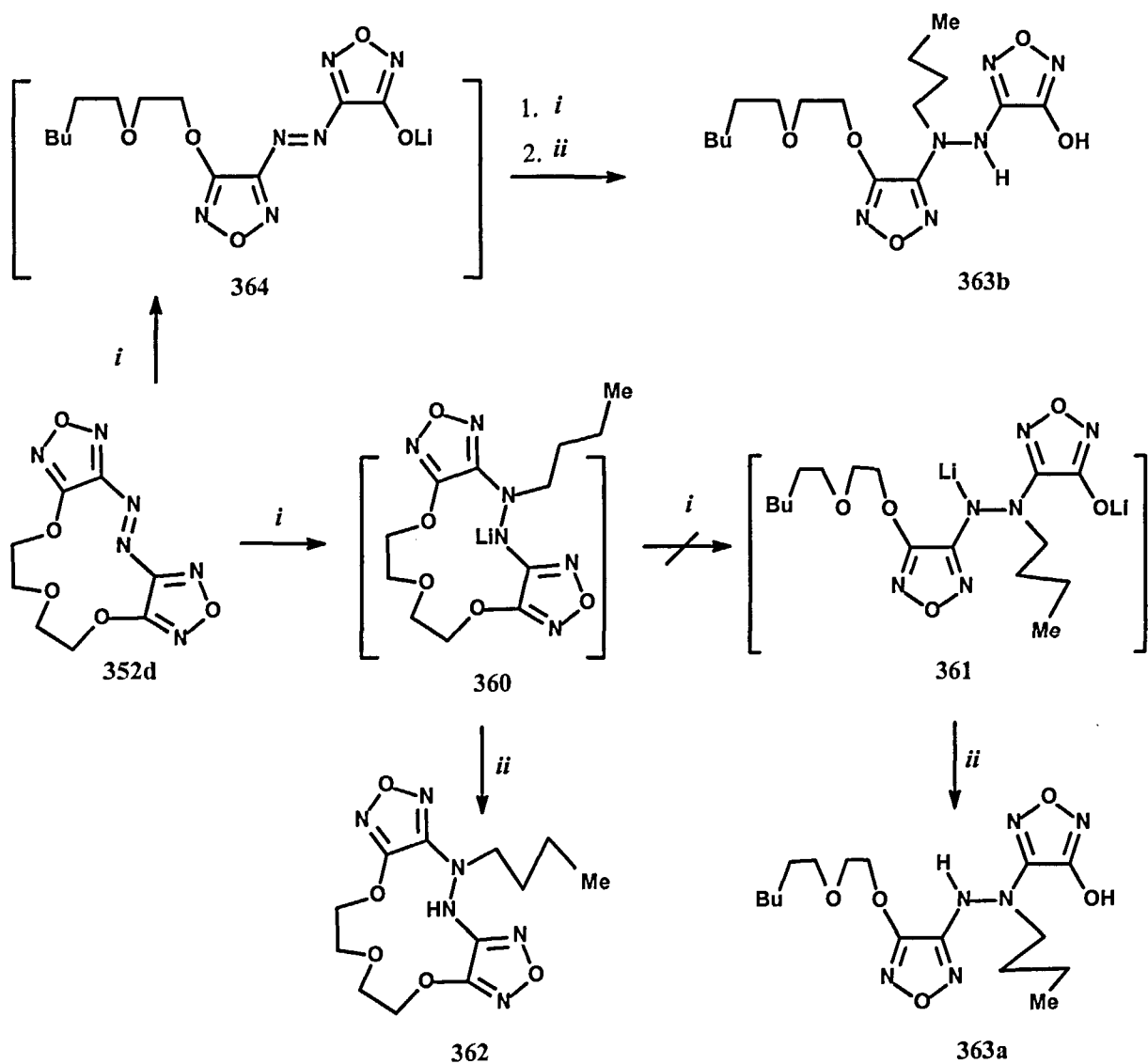


Схема 182. Реагенты и условия: *i*, BuLi, ТГФ/пертан, -50°C; *ii*, H⁺, 0→20°C.

Однако в реакционной смеси отсутствует ожидаемый продукт восстановления **359**. Был выделен также линейный продукт, образующийся при присоединении к макроциклу **352d** двух эквивалентов *n*-BuLi. Возможны два пути присоединения *n*-бутиллития. Во-первых, промежуточно образующаяся при синтезе циклического гидразина **362** соль **360** может присоединить второй моль *n*-BuLi. При этом в соединении **360** наиболее электрофильной является связь С-О, удаленная от анионного центра, атака по которой может привести к образованию линейного тризамещенного гидразина **363a**. Другой, предусматривает первичную атаку *n*-BuLi на С-О связь макроцикла **352d**, что приводит к раскрытию макроцикла. Первично образующаяся соль гидроксифуразана **364**, может присоединять вторую молекулу *n*-BuLi по азосвязе. В этом случае наиболее электрофильным является атом азота азогруппы, удаленный от анионного центра. Это должно было бы привести к образованию другого изомера, соединения **363b**. Однако по данным ¹H ЯМР спектроскопии в результате реакции образуется смесь равных количеств изомеров **363a** и **363b**, суммарный выход которых составил 61%.

Отметим, что 13-членный макроцикл **352d** является с химической точки зрения аналогом линейного азофуразана **106** (см. схему 42). Тем не менее, процесс их взаимодействия с BuLi проходит поразному. Основное различие этих исходных азосоединений заключается в пространственной ориентации фуразановых циклов относительно азо-связи. Линейное соединение **106** существует в *ap-ap* конфигурации (изображение на схеме 42 соответствует действительности), тогда как в макроцикле **352d** строго фиксированная *ap-sp* конфигурация азофуразанового фрагмента (изображение на схеме 182 соответствует действительности). Таким образом, переход от линейного азосоединения **106** к макроциклу **352d** оказывает существенное влияние на результат реакции с *n*-BuLi.

Оказалось, что не менее существенное влияние на соотношение и тип продуктов реакции азофуразанов с Li-органическими соединениями оказывает и структура макроцикла. Так, 14-членный макроцикл **252e** имеющий лишь незначительно большую внутреннюю полость, но меньшую дентаитность (только два атома кислорода, способные к связыванию) по сравнению с макроциклом **352d**, реагирует с *n*-BuLi иначе (Схема 183). Тризамещенный гидразин **365** (67%) является в этой реакции основным продуктом. Других продуктов восстановления или расщепления цикла зафиксировать не удалось; единственной примесью к продукту **365** является исходный макроцикл **352e** (31%).

Монолитий производное диметилфуразана присоединяется к макроциклу **352e** столь же гладко (Схема 183). Тризамещенный гидразин **366** образуется с выходом 75%. В качестве побочного продукта при этом образуется дизамещенный этан **95** (8%).

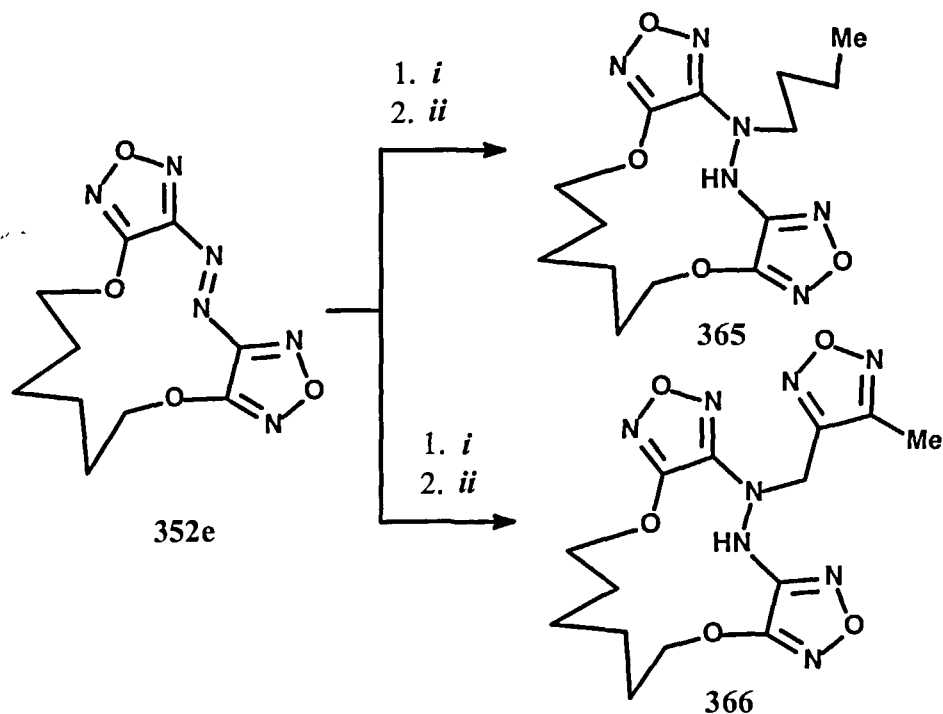


Схема 183. Реагенты и условия: *i*, BuLi, ТГФ/пертан, -50°C ; *ii*, H^+ , $0 \rightarrow 20^{\circ}\text{C}$; *iii*, моно-Li-производное 3,4-диметилфуразана, ТГФ/пертан, -50°C .

Синтезированные тризамещенные гидразины, в отличие от исходных азосоединений, хорошо растворимы не только в органических растворителях, но и в воде, что создает возможность использования макроциклических гидразинов в качестве катализаторов межфазного переноса, а также лигандов для формирования координационных соединений. В настоящее время эти свойства изучаются.

Макроциклы, как и другие азофуразаны, могут быть окислены до соответствующих азоксипроизводных. При этом, однако, реакция проходит гладко лишь в том случае, когда в мостиковой группе X не содержится фрагментов способных к окислению. В противном случае, образуется, как правило, трудноразделимая смесь продуктов окисления. Так, например, макроцикл **352e** гладко окисляется персульфатом аммония в кислой среде до азоксисоединения **367**, которое выделяется с выходом 87% (Схема 184). В противоположность этому, макроцикл **252f**, содержащий эфирные мостики, связывающие алкильные группы, подвергается при окислении значительной деструкции. Целевое азоксисоединение **368** было выделено с выходом лишь 12%.

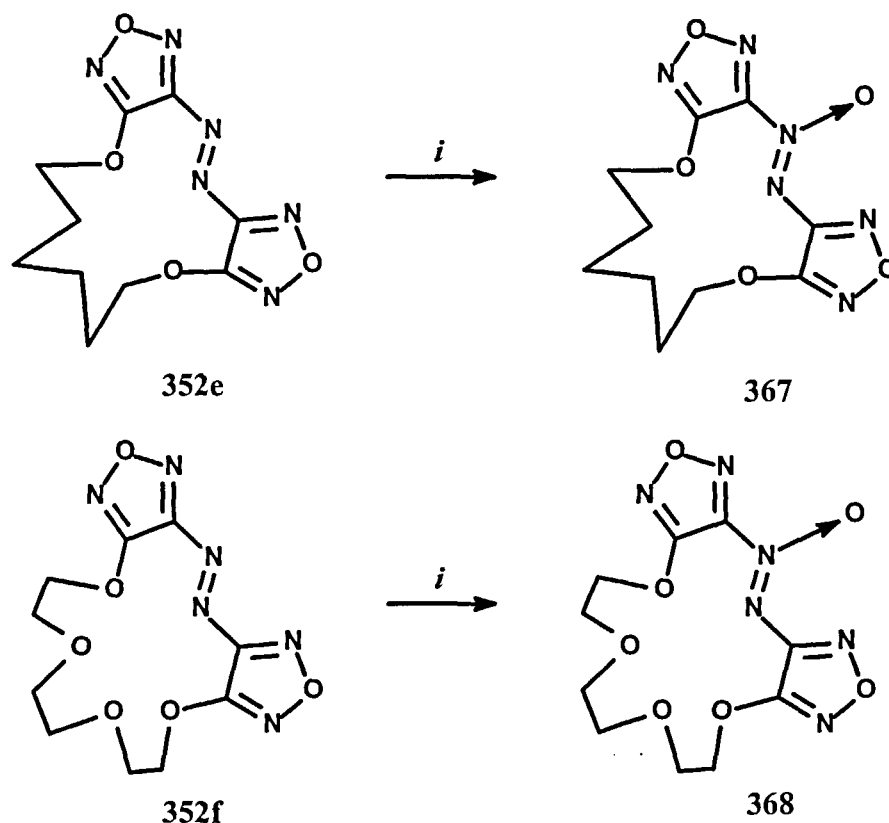


Схема 179. Реагенты и условия: *i*, $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$, H_2SO_4 , 50°C .

Строение синтезированных макроциклов подтверждено данными элементного анализа, масс-спектрометрии и ИК- и ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{14}N спектроскопии. Для ряда соединений проведено рентгеноструктурное исследование.

Способность азо-макроциклов к комплексообразованию с Li^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Hg^{2+} , Cu^{2+} , Al^{3+} , Pt^{2+} , Pd^{2+} , and Rh^{2+} была исследована с помощью УФ. Об образовании комплекса судили по изменению спектра поглощения двухкомпонентной смеси. Комплексообразование ни одного из этих соединений с LiClO_4 , LiPic , LiN_3O_4 , NaNO_3 , KPic , $\text{Ca}(\text{ClO}_4)_2$, $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$, $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ и $\text{Hg}(\text{N}_3\text{O}_4)_2$ в MeOH с помощью УФ спектроскопии не зафиксировано. Напротив, изменения в УФ спектре смеси лигандов с солями платиновой группы оказались существенны. Эти изменения проявлялись через возникновение полос поглощения в длинноволновом участке спектра на фоне плавно убывающего плеча. Интенсивность этих полос значительно больше интенсивности п-π полосы исходных макроциклов, поэтому последняя не мешала наблюдению. Коротковолновые полосы также изменялись как по положению, так и по интенсивности. Варьирование концентраций компонентов можно менять относительную интенсивность полос, а при определенных условиях подавлять появление одной из них. Это

свидетельствует о возникновении между партнерами не одного, а двух комплексов. Для выяснения возможных центров связывания были исследованы спектры солей металлов как с макроциклами, так и с рядом линейных производных фуразана, моделирующих отдельные структурные фрагменты этих макроциклов. Тем не менее, достоверного знания о структуре комплексов получить пока не удалось, т.к. не удалось и вырастить кристаллы пригодные для рентгено-структурного анализа. На основании проделанной работы было сделано заключение о том, что макроциклы, включающие азофуразановый фрагмент, не представляют интерес в качестве лигандов для щелочных и щелочно-земельных металлов.

Компьютерное прогнозирование физиологической активности для полученных макроциклов дало основание надеяться на выявление в этой группе нескольких типов активности. И действительно, среди макроциклов экспериментально выявлены вещества обладающие способностью ингибировать растворимую форму гемдефицитной гуанилатциклазы, активированной действием ПП IX. Наибольшей активностью обладают циклы включающие несколько азофуразановых фрагментов (данные Биофака МГУ). Первичные испытания на противораковую активность также показали перспективность данного класса соединений. В настоящее время испытания еще продолжаются.

Таким образом, впервые синтезированы фуразан-содержащие аналоги краун-эфиров и изучены некоторые их свойства. Определены наиболее эффективные пути синтеза. Разработанный способ окислительной макроциклизации является оригинальным. Т.е. предложена новая концепция синтеза хромофорных аналогов краун-эфиров в основу которой положена реакция окислительной макроциклизации. Формирование аналогов краун-эфиров при этом впервые осуществляется за счет образования двойной связи между атомами азота (в виде $N=N$ -группы) при сшивке двух аминогрупп исходного бис(аминофуразанильного) предшественника обработкой одноэлектронным окислителем. Перспективы использования азофуразановых макроциклов в координационной химии представляются сомнительными. Напротив, результаты их медико-биологических испытаний показали целесообразность расширения и углубления исследований в этом направлении.

IV. Спектральные исследования

[17,18,26,82,117,120-123,125,143,192,194,235,236,,248-256]

Стремительное развитие инструментальных методов исследования обеспечило условия, в которых возможно установить строения любых органических соединений, даже если количество исследуемого образца крайне мало. При этом, однако, трактовка спектральных данных (осуществляемая как человеком, так и в автоматическом режиме) базируется, прежде всего, на аналогиях с известными соединениями, а потому тем более надежна, чем больше данных имеется об исследуемом классе соединений. В этой связи накопление информации о спектральных характеристиках того или иного класса соединений, выявления взаимосвязей структура-свойство, определение корреляционных параметров создают надежную основу для быстрого и однозначного доказательства структуры исследуемого соединения. Отметим, что применение для характеристики объекта совокупности физико-химических и нескольких спектральных методов, как наиболее надежная основа исследования, является в настоящее время общепринятым.

Необходимо отметить, что ранее производные фуразана не подвергались комплексному спектральному исследованию. Наиболее изученными, пожалуй, являются их спектральные характеристики, полученные в ультрафиолетовой и инфракрасной областях [7,10].

При выполнении настоящей работы наиболее активно использованы методы ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{14}N , ^{15}N и ^{17}O спектроскопии, а также масс-спектрометрия. Проведено обширное рентгено-структурное исследование (ИОНХ и ИНЭОС РАН). Разумеется, в процессе работы использовались и традиционные ИК- и УФ-спектроскопия. В представленном далее материале будут даны наиболее показательные выборочные спектральные характеристики различных типов производных фуразана. Результаты детальных исследований, в полном объеме, паходятся в наших оригинальных публикациях.

IV.1. ЯМР исследование.

Исследование строения новых соединений методами ЯМР-спектроскопии значительно облегчается, когда имеются данные об инкрементах заместителей для конкретного класса веществ, разработаны аддитивные схемы, выявлены спектро-структурные корреляции. Для того, чтоб иметь эффективный инструмент для интерпретации ЯМР спектров фуразанов было проведено систематическое исследование таких производных, где один заместитель постоянен. Такой подход позволяет ответить на

ряд вопрос. *Во-первых*, как влияет природа заместителя на изменение спектральных характеристик гетероцикла? *Во-вторых*, каково взаимное влияние заместителей? *В-третьих*, имеется ли сходство или различие наблюдаемых при этом изменений с изменениями, характерными для других классов соединений (в частности, в бензольном ряду)? *В-четвертых*, как наблюдаемые изменения спектральных данных характеризуют данный класс соединений относительно некоего стандарта (за который обычно принимают бензол)?

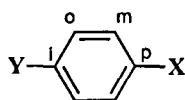
Таблицы 8-12 иллюстрируют некоторые общие закономерности и дают сведения о химических сдвигах (ХС) в спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{14}N , ^{15}N и ^{17}O различных типов производных фуразана, полученных в нашей работе (выборочные примеры).

Отметим, что лишь в случае монозамещенных фуразанов при цикле имеется протон, а значит лишь в этом случае спектры ЯМР ^1H характеризуют сам цикл (Таблица 8). Во всех остальных случаях (при условии, что заместитель включает атомы водорода) эти спектры характеризуют заместители.

В спектрах ЯМР ^1H 3-метилфуразанов (Таблица 9) сигнал Ме-группы имеет вид синглета и проявляется в диапазоне химических сдвигов (ХС) 2.22-2.83 м.д. Типичная величина КССВ с соседним к Ме-группе атомом углерода ($^2J_{\text{CH}} = 7.0\text{-}7.5$ Гц) существенно больше, чем с дальним атомом углерода ($^3J_{\text{CH}} = 2.5\text{-}3.2$ Гц), что можно использовать в аналитических целях.

Наиболее характеристичными для самого цикла являются спектры ЯМР ^{13}C . По параметрам ЯМР ^{15}N и ^{17}O , относящихся к циклу, не удалось обнаружить удовлетворительных корреляций со свойствами заместителей. Более того, сигналы в спектрах ЯМР ^{15}N и ^{17}O (Bruker AM 300) долго копятся и сильно уширены, что также снижает целесообразность их широкого использования.

Нами было показано, что изменение ХС ^{13}C атомов гетероцикла в монозамещенных фуразанах (Таблица 8) может быть достаточно точно предсказано на основании аддитивной схемы с использованием инкрементов тех же заместителей в монозамещенных бензолах (их величины широко представлены в справочной литературе [см., например, [257])). Было установлено, что по сравнению с бензольным рядом величина эффекта заместителя при фуразановом цикле несколько меньше. Известно, однако, что при наличии в молекуле нескольких заместителей использование простой аддитивной схемы, как правило, приводит к большим ошибкам. В то же время, Линч предложил [258] простое линейное уравнение (1), связывающее значения ХС атомов ^1H и ^{13}C в пара-дизамещенных бензолах с фиксированным заместителем Y и различными X с инкрементами этих заместителей в монозамещенных бензолах.



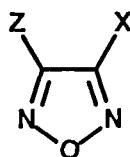
$$\text{Shift}_x(Y) = a + b \times \text{SCS}_x(H) \quad (1)$$

где $\text{Shift}_x(Y)$ - ХС атома C_i в серии дизамещенных бензолов с фиксированным заместителем Y ;

$\text{SCS}_x(H)$ - соответствующий инкремент заместителя X в монопозамещенном бензоле (при $Y=H$);

a и b - коэффициенты уравнения линейной регрессии.

Возможность использования этого уравнения была доказана нами на нескольких рядах производных фуразана. Так, например, уравнение Линча оказалось полезным для предсказания ХС атомов C в 3-метилфуразанах ($Z=Me$) (зависимости строились по данным таблицы 9). Так, зависимость значений ХС атомов C_x фуразанового цикла, связанных с азотсодержащим заместителем R , от инкрементов соответствующих заместителей ($\text{SCS}(R)$) для *ipso*-положения в монопозамещенных бензолах описывается линейным уравнением (2):



$$\delta(C_x)(R) = a + b \times \text{SCS}(R) \quad (2)$$

$$a = 144.9 \pm 1.4$$

$$b = 0.72 \pm 0.07$$

(коэффициент корреляции $r = 0.966$)

Рассчитанные по уравнению (2) значения ХС близки к найденным экспериментально, что свидетельствует о возможности использования этого метода при отнесении сигналов в спектрах дизамещенных фуразанов.

Более того, найденные закономерности позволяют предсказывать ХС ^{13}C фуразанового цикла в его производных на основании обширных данных по замещенным бензолам [257].

Полученные данные по ХС замещенного атома $C3$ в монопозамещенных фуразанах (см. таблицу 8) были использованы нами для определения относительной делокализации электронов в фуразановом цикле. Отличие влияния заместителей на ХС ^{13}C в

монозамещенных бензола и гетероароматических соединений, как известно, можно использовать для оценки локальной π -дефицитности на атомах С гетероцикла, что согласно [259,260] для рассматриваемого случая можно описать следующим уравнением

$$^x\Delta_F = p_F^x\Delta_B + \text{const}$$

где $^x\Delta_B$ - инкременты заместителей X в монозамещенных бензолах [257];

$^x\Delta_F$ - инкременты заместителей X в монозамещенных фуразанах;

p_F - локальная π -электронная плотность на атоме С фуразана (для бензола $p_B = 1.0$)

Согласно оценке, проведенной на основании данных таблицы 8, p_F для фуразана составляет 0.8. То есть, электроно-акцепторный характер фуразанового цикла однозначно подтверждается этим методом.

С учетом выявленных закономерностей интерпретация ^1H и ^{13}C спектров ЯМР относительно простых соединений не вызывает затруднений. Отнесения сигналов в спектрах несимметрично замещенных фуразана, имеющих объемистые заместители, включающие сходные структурные фрагменты, требовало более расширенного исследования. Лишь часть наблюдаемых в спектрах этих соединений сигналов может быть интерпретирована сравнением со спектрами соответствующих более простых аналогов. Полное отнесение всех сигналов протонированных атомов углерода было выполнено на основе отнесений сигналов соответствующих протонов при помощи двумерного инверсного эксперимента гетероядерной HC -корреляции. Наблюдение дальних КССВ между атомами ^1H и ^{13}C в эксперименте НМВС позволило завершить анализ спектров отнесением сигналов четвертичных атомов углерода.

В настоящем исследовании много внимание было уделено нитрофуразанам. Как видно из таблицы 12, характеристичным для всех этих соединений является присутствие в ЯМР ^{14}N спектрах узкого ($\Delta\nu_{1/2} = 5\text{-}25$ Гц) синглета атома азота нитрогруппы в области от -37 до -39 м.д.. Лишь для некоторых типов производных (обычно, когда R является сильным электроно-донорным заместителем) сигнал отклоняется от этого региона. Так, для 3-(R'-амино)-4-нитрофуразанов сигнал атома азота нитрогруппы наблюдается в области от -25 до -33 м.д.. Четкой корреляции между XC атома азота и константой Гаммета σ_I заместителя нет. Сигнал атома углерода, связанного с нитрогруппой, сильно уширен в результате ^{13}C - ^{14}N взаимодействия, что облегчает его идентификацию в спектре,

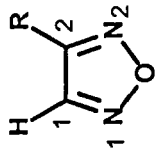


Таблица 8. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N и ^{17}O монозамещенных фуразанов в ацетоне- d_6

| Соединение | R | ^1H , δ , м.д. | | ^{13}C , δ , м.д. и КССВ ^{13}C - ^1H (Гц) | | ^{15}N , δ , м.д. и КССВ ^{15}N - ^1H (Гц) | | ^{17}O , δ , м.д. |
|------------|--------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|--|--|--|---|---|
| | | C(1)-H | H из R | C(1) | C(2) | R | R | |
| | H | 7.92 $^3J_{\text{H-H}} = 0.52$ | 7.92 | 142.0 $^1J = 199.9$ | 142.0 $^2J = 12.34$ | | 33.5 $^3J = 13.6$ | 450 |
| | CH_3 | 8.41 | 2.47 | 143.5 $^1J = 196.5$ $^3J = 3.1$ (Me) | 152.1 $^2J = 11.7$ $^2J = 7.2$ (Me) | 8.7 $^1J = 130.7$ | 34.7 $^2J = 13.3$ $^3J = 5.3$ (Me) | 443 |
| | Ph | 8.83 | 7.8 (o), 7.4 (m,p) | 140.5 $^1J = 197.3$ | 155.1 $^2J = 11.1$ | 125.7 (i) 127.9 (o) 129.7 (m) 131.4 (p) | 38.7 $^2J = 13.3$ $^3J = 0.6$ | 450 |
| | CO_2H | 9.05 | 12.1 | 143.2 $^1J = 203.3$ | 150.2 $^2J = 10.6$ | 158.8 | 43.5 $^2J = 13.6$ | 462 |
| | CO_2Me | 9.09 | 4.03 | 143.2 $^1J = 203.6$ | 150.0 $^2J = 10.7$ | 53.9 (Me), 158.8 (C=O) | 43.6 $^2J = 13.6$ | - |
| | CH_2NO_2 | 8.92 | 6.19 | 143.9 $^1J = 202.4$ $^3J = 3.0$ (CH_2) | 147.7 $^2J = 11.4$ $^2J = 5.7$ (CH_2) | 67.9 $^1J = 151.3$ | 40.5 $^2J = 13.6$ $^4J = 0.2$ (CH_2) | 454 $^2J = 2.6$ (CH_2) 597 (NO_2) |
| | | 9.07 | 7.7 (H4), 7.2 (H5), 7.8 (H6) | 140.7 $^1J = 199.8$ | 150.7 $^2J = 11.3$ | 127.0 (C3) 130.7 (C4) 128.9 (C5) 130.4 (C6) | 37.8 $^2J = 13.4$ $^3J = 0.9$ | - |

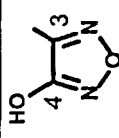
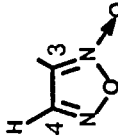
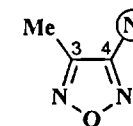
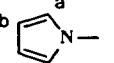
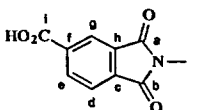
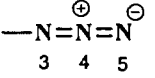
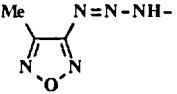
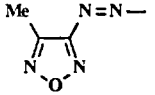
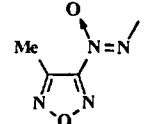
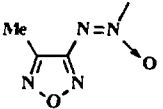
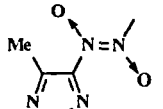
| Соеди- нение | R | ^1H , δ , м.д. | | ^{13}C , δ , м.д. и КССВ ^{13}C -H ($\Gamma\Pi$) | | ^{15}N , δ , м.д. и КССВ ^{15}N -H ($\Gamma\Pi$) | | ^{17}O , δ , м.д. | |
|-----------------|---|--------------------------------|----------|---|---------------------|---|--------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| | | C(1)-H | H из R | C(1) | C(2) | N(1) | N(2) | | R |
| |  | 9.28 | 4.4 (OH) | 142.2 $^1J=204.3$ | 144.5 $^2J=11.4$ | 138.0 (C3) 168.3 (C4) | 40.2 $^2J=13.5$ | 32.2 $^3J=0.9$ | 456 397 (NON) 45 (OH) |
| |  | 9.28 | 9.31 | 140.4 $^1J=206.3$ | 143.4 $^2J=11.1$ | 107.8 (C3) 145.3 (C4) | 41.5 $^2J=13.6$ | 28.8 $^3J=0.9$ | 448 363 (N→O) |

Таблица 9. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{14}N (в ацетоне- d_6) 3-метилфуразанов с азотсодержащим заместителем при C(4).



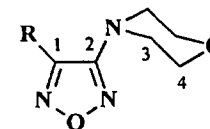
| NN | Заместитель (N) | Спектры ЯМР ^1H , δ , м.д. | | Спектры ЯМР ^{13}C , δ , м.д. ($J_{\text{CH}}/\text{Гц}$) | | | | Спектры ЯМР ^{14}N , δ , м.д. |
|----------------|--------------------|--|---|---|----------------------------------|----------------------------------|---|--|
| | | Me | Протоны в заместителе | Me | C(3) | C(4) | Атомы C в заместителе | |
| 1 | NH_2 | 2.25 | 5.44 (уш.с., 2H NH_2) | 7.7 | 145.4 $^2J_{\text{CH}} = 7.0$ | 157.2 $^3J_{\text{CH}} = 2.5$ | - | - |
| 2 ^a | | 2.35 | 2.83 (уш.с., 4H, C(4) NCH_2), 3.15 (т, 4H, CH_2NH) | 9.9 | 145.3 | 159.8 | 44.8(C(4) NCH_2), 49.1(CH_2NH) | - |
| 3 ^a | | 2.35 | 2.75 (с, 3H, Me), 3.2-3.5 (м, 8H, 4 CH_2) | 9.6 | 145.4 | 158.7 | 45.5, 51.6 (CH_2), 42.7 (Me) | - |
| 4 ^a | | 2.3 | 6.05 (т, 1H, CH), 7.31- 7.65 (м, 7H, Ph+2NH) | 9.0 | 144.7 | 155.6 | 69.2 (CH), 127.4, 129.6, 139.4 (i) | - |
| 5 ^b | | 2.35 | 3.25 (т, 4H, 2 CH_2N), 3.82 (т, 4H, 2 CH_2O) | 10.0 | 144.5 | 159.5 | 48.8 (CH_2N), 66.0 (CH_2O) | - |
| 6 | | 2.25 | 8.12 (с, 1H, с), 8.38 (с, 1H, е), 10.32 (уш.с., 1H, NH) | 8.6 | 149.4 $^2J_{\text{CH}} = 7.5$ | 151.8 $^3J_{\text{CH}} = 2.5$ | 146.9 (a), $^2J_{\text{CF}} = 18$ 146.3 (b), $^1J_{\text{CF}} = 384$ 120.3 (c), $^2J_{\text{CF}} = 24$ 118.1 (d), $^2J_{\text{CF}} = 49$ 140.4 (e), $^3J_{\text{CF}} = 7$ 123.1 (f), $^1J_{\text{CF}} = 437$ | - |
| 7 ^a | $-\text{NHCOPh}$ | 2.34 | 7,52-7.71 (м, 3H, m- p- Ph), 8.05 (д, 2H, o-Ph), 11.33 (уш.с., 1H, NH) | 8.8 | 149.4 | 151.9 | 128.3 (o-), 128.7 (m-), 132.0 (i-), 132.8 (p-), 166.0 (CO) | - |

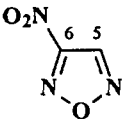
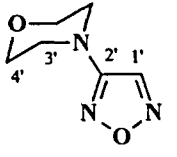
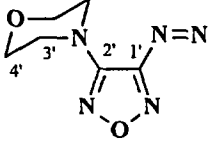
| | | | | | | | | |
|-----------------|---|------|--|------|------------------------------------|------------------------------------|--|--|
| 8 ^a | -NHCO-CH ₂ Ph | 2.25 | 3.78 (c, 2H, CH ₂), 7.20-7.45 (m, 5H, Ph), 10.96 (yш.c., 1H, NH) | 8.4 | 148.3 | 150.8 | 41.8 (CH ₂), 126.7 (<i>p</i> -), 128.1 (<i>m</i> -), 129.2 (<i>o</i> -), 134.8 (<i>i</i> -) (Ph), 169.9 (CO) | - |
| 9 |  | 2.62 | 6.41 (c, 2H, b), 7.32 (c, 2H, a) | 9.7 | ² J _{CH} =7.1 | ³ J _{CH} =3.0 | 121.3 (a), 113.0 (b) | |
| 10 ^a |  | 2.43 | 8.15 (д, 1H, d), 8.38 (c, 1H, g), 8.46 (yш.д., 1H, e) | 8.3 | ² J _{CH} = 7.2 | ³ J _{CH} = 2.8 | 124.2 (5), 124.7 (8), 132.1 (6), 134.6 (7), 136.1 (9), 137.1 (4), 164.0 (a, b), 165.7 (i) | - |
| 11 ^b | -N(SO ₂ Me) ₂ | 2.41 | 3.54 (c, 3H, SO ₂ Me) | 7.5 | ² J _{CH} = 7.3 | ³ J _{CH} = 3.2 | 46.2 (SO ₂ Me) | - |
| 12 |  | 2.27 | - | 7.3 | ² J _{CH} = 7.3 | ³ J _{CH} = 2.9 | - | 30.7, 4.4 (цикл, Δν _{1/2} =550Гц) -144.0 (N(4), Δν _{1/2} =20Гц), -146 (N(5), Δν _{1/2} =100Гц) - 305.0 (N(3), Δν _{1/2} =700Гц) |
| 13 |  | 2.53 | 3.6 (yш.c., 1H, NH) | 9.9 | 146.8 | 157.3 | - | - |
| 14 | -NHNO ₂ | 2.43 | 11.19 (c, 1H, NH) | 8.2 | ² J _{CH} = 7.2 | ³ J _{CH} = 3.0 | - | -41.0 (NHNO ₂ , Δν _{1/2} =20Гц) |
| 15 |  | 2.63 | - | 10.3 | ² J _{CH} = 7.4 | ³ J _{CH} = 2.3 | - | - |
| 19a |  | 2.83 | 2.56 (c, 3H, Me) | 8.6 | ² J _{CH} = 7.3 | ³ J _{CH} = 2.7 | 149.3, 160.9 | 36.6 (цикл, Δν _{1/2} =1400Гц), -66.5 (N→O, Δν _{1/2} =33Гц) |

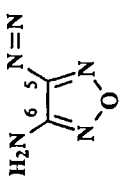
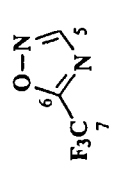
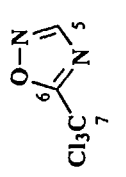
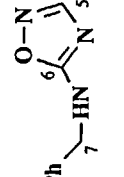
| | | | | | | | | |
|-----|---|------|------------------|------|----------------------------------|----------------------------------|--------------|--|
| 19b |  | 2.56 | 2.83 (с, 3H, Me) | 10.4 | 149.3 $^2J_{\text{CH}} = 7.5$ | 160.9 | 151.5, 155.7 | 36.6 (цикл, $\Delta\nu_{1/2} = 1400\text{Гц}$), -66.5 (N→O, $\Delta\nu_{1/2} = 33\text{Гц}$) |
| 20 |  | 2.58 | - | 7.7 | 147.9 | 152.0 | - | -68.2 (N→O, $\Delta\nu_{1/2} = 60\text{Гц}$) |
| 21 | NO | 2.65 | - | 7.9 | 137.6 | 171.2 | - | 515.12 (-N=O, $\Delta\nu_{1/2} = 500\text{Гц}$) |
| 22 | NO ₂ | 2.71 | - | 9.5 | 149.8 $^2J_{\text{CH}} = 7.5$ | 161.9 $^3J_{\text{CH}} = 2.8$ | - | 36.6 (цикл), -32.4 (NO ₂ , $\Delta\nu_{1/2} = 9\text{Гц}$) |

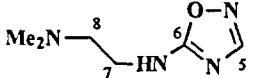
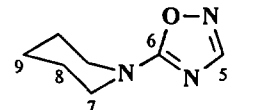
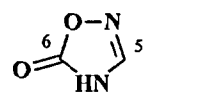
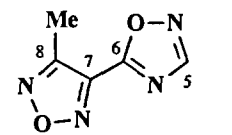
a - спектр ЯМР зарегистрирован в DMSO-*d*₆, **b** - в CDCl₃.

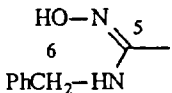
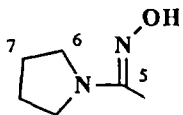
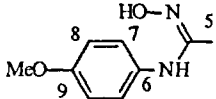
Таблица 10. Спектральные характеристики 3-(морфолин-1-ил)-4-R-фурананов



| Соединение | R | Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (CDCl_3) | | | | | Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (CDCl_3) | ИК спектр, ν , cm^{-1} |
|------------|---|--|-------|------|------|------------------------|---|---|
| | | C(1) | C(2) | C(3) | C(4) | R | | |
| 21 | NO_2 | 153.4 | 152.5 | 48.7 | 65.4 | - | 3.33 (4H), 3.85 (4H) | 2984, 2864, 1680, 1588, 1480, 1448, 1368, 1352, 1264, 1204, 1120, 1064, 1028, 920, 824 |
| 33 |  | 133.9 | 159.0 | 49.2 | 65.6 | 139.3 (C5), 160.1 (C6) | 3.19 (4), 3.77 (3) | 2940, 2860, 2830, 1625, 1555, 1525, 1430, 1350, 1275, 1255, 1140, 1125, 1100, 1000, 980, 910 |
| 34с |  | 137.1 | 158.9 | 48.4 | 65.2 | | | 3424, 3016, 2936, 1688, 1548, 1456, 1376, 1344, 1304, 1272, 1256, 1232, 1216, 1152, 1120, 1088, 1048, 984 |
| 36с |  | 156.6 | 156.7 | 48.2 | 66.2 | | 3.64 3.87 | 2990, 2350, 1508, 1464, 1420, 1388, 1344, 1284, 1148, 1084, 976, 876 |

| Соединение | R | Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (CDCl_3) | | | | | Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (CDCl_3) | ИК спектр, ν , cm^{-1} |
|------------|---|--|-------|------|------|--|--|--|
| | | C(1) | C(2) | C(3) | C(4) | R | | |
| 38b |  | 155.5 | 157.7 | 48.3 | 65.8 | 154.0 (5), 148.6 (6) | | |
| 43c | Me | 144.5 | 159.5 | 48.8 | 66.0 | 10.0 | 2.35 (3H, Me), 3.25 (4H, 4), 3.81 (4H, 3) | 3448, 3008, 2968, 2912, 2864, 1584, 1508, 1456, 1408, 1392, 1376, 1296, 1268, 1240, 1216, 1116, 1056, 1040, 984, 920 |
| 47b |  | 140.5 | 158.7 | 49.9 | 66.3 | 115.5 (C7), 166.8 (C6), 159.4 (C5) | 3.46, 3.90 | 2965, 2889, 2810, 1601, 1545, 1525, 1428, 1360, 1295, 1250, 1200, 1150, 1000, 983, 840 |
| 49 |  | | | | | | 3.33 (4H, т, CH2), 3.65 м. д. (4H, т, CH2). | 1596, 1560, 1532, 1278, 1261, 1151, 1119, 1076, 1060, 1015, 970, 918, 900, 881, 896, 819, 796, 762, 730, 700, 680 |
| 50a |  | 138.8 | 158.8 | 48.7 | 65.2 | 46.7 (C7), 127.2, 127.4, 128.5, 137.9 (Ph), 158.8 (C5), 171.9 (C6) | 3.27 (4H, т, CH2), 3.65 (4H, т, CH2), 4.54 (2H, д, CH2), 7.27 (5H, с, C6H5), 9.38 м. д. (1H, т, NH). | |

| Соединение | R | Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (CDCl_3) | | | | | Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (CDCl_3) | ИК спектр, ν , cm^{-1} |
|------------|---|--|-------|------|------|--|---|---|
| | | C(1) | C(2) | C(3) | C(4) | R | | |
| 50b |  | 138.8 | 158.8 | 48.7 | 65.2 | 41.2 (Me), 45.0 (C8), 57.6 (C7), 158.8 (C5), 171.7 (C6) | 2.11 (6H, c, CH_3), 2.38 (2H, т, CH_2), 3.27 (6H, м, CH_2) 3.67 (4H, т, CH_2) 8.73 м. д. (1H, т, NH). | 3210, 1675, 1589, 1521, 1344, 1280, 1267, 1176, 1158, 1121, 1071, 1040, 1019, 970, 910, 890, 878, 847, 775, 822 |
| 50c |  | 138.9 | 159.1 | 46.8 | 65.3 | 22.9 (C9), 24.6 (C8), 48.8 (C7), 158.1 (C5), 170.7 (C6) | 1.60 (6H, м, CH_2), 3.27 (4H, т, CH_2), 3.67 м. д. (8H, м, CH_2). | 1645, 1581, 1530, 1333, 1283, 1271, 1260, 1172, 1115, 1071, 1061, 1050, 1029, 1016, 990, 970, 905, 890, 851, 844, 770 |
| 51 |  | 136.7 | 158.9 | 48.9 | 65.2 | 149.0 (C6), 158.2 (C5) | 3.29 (4H, т, CH_2), 3.67 м. д. (8H, м, CH_2). | 1800, 1618, 1550, 1305, 1270, 1260, 1237, 1151, 1105, 1060, 1012, 942, 914, 890, 850, 841, 792, 755, 668 |
| 53 |  | 137.8 | 159.5 | 48.3 | 65.3 | 9.0 (Me), 143.6 (C7), 152.1 (C8), 158.9 (C5), 167.0 (C6) | 2.69 (3H, c, CH_3), 3.16 (4H, т, CH_2), 3.74 м. д. (4H, т, CH_2). | 1638, 1591, 1530, 1278, 1269, 1158, 1112, 1099, 1071, 1058, 1020, 976, 922, 909, 851, 779 |

| Соединение | R | Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (CDCl_3) | | | | | Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (CDCl_3) | ИК спектр, ν , cm^{-1} |
|------------|---|--|-------|------|------|---|--|--|
| | | C(1) | C(2) | C(3) | C(4) | R | | |
| 55a |  | 140.2 | 158.5 | 47.4 | 65.1 | 45.8 (C6), 126.9, 127.1, 128.3, 140.5 (Ph), 142.9 (C5) | Z-изомер: 3.00 (4H, т, CH_2), 3.49 (4H, т, CH_2), 4.07 (2H, д, CH_2), 6.91-7.33 (6H, м, C_6H_5 , NH), 10.32 м. д. (1H, с, OH). E-изомер: 3.16 (4H, т, CH_2), 4.22 (2H, д, CH_2), 9.40 м. д. (1H, с, OH). | 3358, 3205, 1655, 1573, 1310, 1270, 1120, 1070, 1010, 980, 923, 895, 783, 735, 698 |
| 55b |  | 139.2 | 158.1 | 47.6 | 65.3 | 24.9 (C7), 49.6 (C6), 142.7 (C5) | 1.69 (4H, м, CH_2), 3.24 (4H, т, CH_2), 3.36 (4H, т, CH_2), 3.64 (4H, м, CH_2), 9.91 м. д. (1H, с, OH). | 3150, 1650, 1578, 1530, 1410, 1309, 1285, 1270, 1215, 1142, 1118, 1075, 1100, 965, 930, 871, 850 |
| 55c |  | 139.7 | 158.2 | 47.6 | 65.2 | 55.2 (Me), 113.9 (C8), 123.8 (C7), 132.8 (C6), 141.5 (C5), 155.6 (C9) | Z-изомер: 3.11 (4H, т, CH_2), 3.56 (4H, т, CH_2), 3.62 (3H, с, CH_3), 6.69 (4H, с, C_6H_4), 8.62 (1H, с, NH), 10.72 м. д. (1H, с, OH). E-изомер: 6.80 (2H, д, C_6H_2), 7.40 (2H, д, C_6H_2), 9.87 м. д. (1H, с, OH). | 3350, 3280, 1637, 1581, 1531, 1513, 1328, 1290, 1278, 1261, 1240, 1167, 1111, 1071, 1029, 1002, 941, 925, 880, 872, 842, 830, 800, 765 |

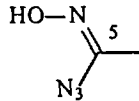
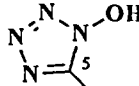
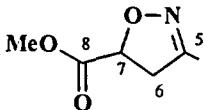
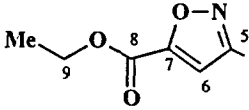
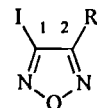
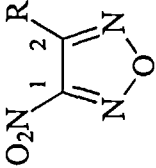
| Соединение | R | Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (CDCl_3) | | | | | Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (CDCl_3) | ИК спектр, ν , cm^{-1} |
|------------|---|--|-------|------|------|--|--|---|
| | | C(1) | C(2) | C(3) | C(4) | R | | |
| 56 |  | | | | | | 3.09 (4H, т, CH_2), 3.70 (4H, т, CH_2), 12.32 м. д. (1H, с, OH) | 3200 (OH), 2161 (N_3), 2131, 2097, 1613 ($\text{C}=\text{NOH}$), 1542, 1510, 1310, 1283, 1262, 1248, 1161, 1110, 1078, 1066, 1019, 965, 933, 915, 902, 885, 862, 855, 844. |
| 57 |  | 137.5 | 158.9 | 48.5 | 65.3 | 135.0 (C5) | 3.20 (4H, т, CH_2), 3.67 (4H, т, CH_2), 11.60 м. д. (1H, с, OH) | 2700 (OH), 1559, 1302, 1365, 1169, 1110, 1065, 1035, 1020, 999, 910, 880 |
| 58 |  | 140.9 | 158.4 | 49.1 | 65.2 | 39.5 (C6), 52.4 (Me), 77.8 (C7), 147.5 (C5), 169.5 (C8) | 3.27 (4H, т, CH_2), 3.65 (4H, т, CH_2), 3.67 (3H, с, CH_3), 3.76 (2H, м, CH_2), 5.53 м. д. (1H, дд, CH). | 1750, 1542, 1505, 1310, 1282, 1265, 1220, 1160, 1118, 1027, 1008, 919, 895, 861, 841, 700 |
| 59a |  | 139.3 | 158.6 | 48.8 | 65.1 | 13.8 (Me), 62.4 (C9), 109.7 (C6), 152.7 (C8), 155.5 (C5), 161.1 (C7) | 1.16 (3H, т, CH_3), 3.06 (4H, т, CH_2), 3.57 (4H, т, CH_2), 4.23 (2H, кв, CH_2), 9.98 м. д. (1H, с, CH). | 3100, 1720, 1779, 1755, 1406, 1321, 1305, 1282, 1177, 1117, 1085, 1070, 1032, 1018, 1000, 965, 918, 868, 846, 780 |

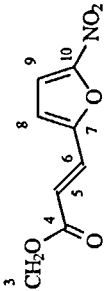
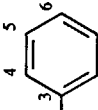
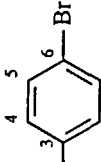
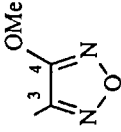
Таблица 11. Спектры ЯМР ^{13}C 3-иодфурананов в CDCl_3

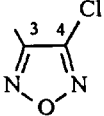
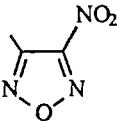
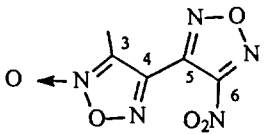
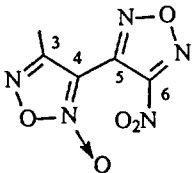
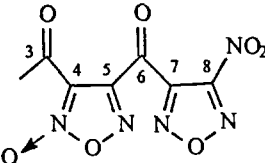


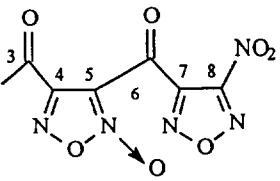
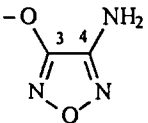
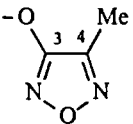
| R | Спектры ЯМР ^{13}C , δ , м.д. ($J_{\text{CH}}/\text{Гц}$) | | |
|-------------------------|---|-------|---|
| | C(1) | C(2) | R |
| Me | 105.5 | 155.3 | 9.4 |
| Et | 104.5 | 159.4 | 11.7 (Me), 18.1 (CH_2) |
| OMe | 95.7 | 167.1 | 59.6 |
| NH_2 | 102.1 | 159.8 | - |
| Br | 108.4 | 141.0 | - |
| I | 114.3 | 114.3 | - |
| Ph | 102.5 | 156.8 | 124.7 (<i>i</i>), 128.7, 129.0 (<i>o,m-</i>), 131.1 (<i>p-</i>) |
| NHAc | 106.7 | 155.1 | 22.9 (Me), 169.0 ($\text{C}=\text{O}$) |
| $\text{N}=\text{CCl}_2$ | 100.3 | 158.4 | 140.9 (CCl_2) |
| | 95.6 | 154.4 | 112.5 (b), 120.3 (a) |
| N_3 | 97.2 | 158.0 | - |
| | 99.0 | 162.8 | 99.0, 162.8 |
| NO_2 | 95.1 | 162.3 | - |

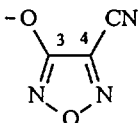
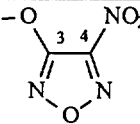
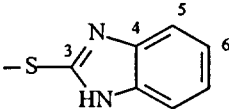
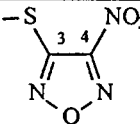
а - спектр ЯМР зарегистрирован в $\text{DMSO}-d_6$,

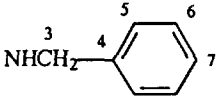
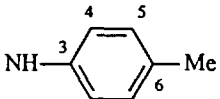
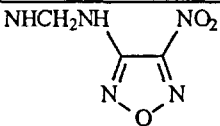
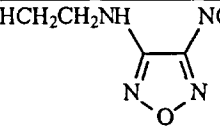
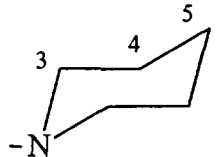
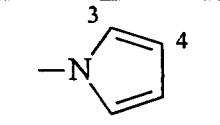
| | |
|--|---|
| Таблица 12. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{14}N (в CDCl_3) 3-нитро-4-R-фуразанов. |  |
|--|---|

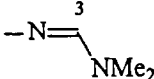
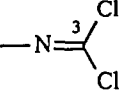
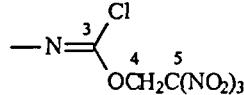
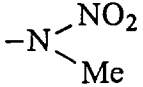
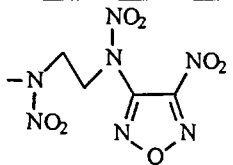
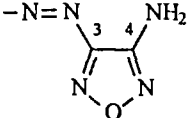
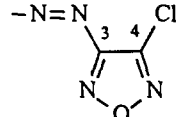
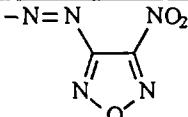
| R | $\delta^{13}\text{C}$ (м.д.) и КССВ J (Гц) | | | | $\delta^1\text{H}$ (м.д.) | ^{14}N (м.д.) | |
|---|--|-------------------------------|-------|------------------|--|--|------------------------|
| | C(1) | SCS _o ^d | C(2) | SCS _i | | δNO_2 | $\Delta\nu^{1/2}$ (Гц) |
| -Me | 159.7 (т) $J = 17$ Гц | 9.2 | 147.5 | 0.7 | 8.87 (Me) | -33.9 | 9.0 |
| -CH ₂ Cl | 158.5 (т) $J = 19$ Гц | 9.3 | 147.9 | 0.3 | 31.3 (CH ₂) | -38.9 | 9.2 |
|  | 158.9 | | 146.8 | | 38.7 (C3), 164.4 (C4), | -32 (уш., C10- NO ₂) -36.1 | 110 40 |
|  | 158.7 | -1.3 | 149.0 | 13.0 | 121.7 (C3), 128.9 (C4), 129.2 (C5) 132.1 (C6) | -34.4 | 11 |
|  | 158.6 | - | 149.4 | - | 120.5(C6), 127.1(C3), 130.5(C5), 132.6(C4) | -35.0 | 17 |
|  | 160.8 | | 139.8 | | 61.1(Me), 139.1 (C3), 161.1 (C4) | 49.4 (цикл), -37.9 (NO ₂) | 440 11 |

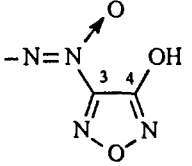
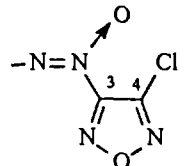
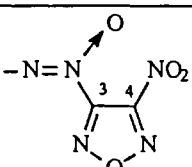
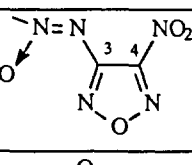
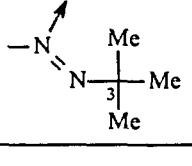
| <i>R</i> | $\delta^{13}\text{C}$ (м.д.) и КССВ <i>J</i> (Гц) | | | | | $\delta^1\text{H}$ (м.д.) | ^{14}N (м.д.) | |
|---|---|-------------------------|-------|-----------------------|---|---------------------------|--|------------------------|
| | C(1) | SCS_o^d | C(2) | SCS_i | R | | δNO_2 | $\Delta\nu^{1/2}$ (Гц) |
|  | 158.6 (т) $J = 19$ Гц | | 140.5 | | 137.2(C3) 146.2(C4)) | - | 49 (цикл), -40.1 | 620 17 |
|  | 158.9 (т) $J = 19$ Гц | | 137.1 | | 137.1, 158.9 | - | -40.1 | 25 |
|  | 160.7 | | 138.0 | | 104.3 (C3), 140.4(C5), 143.7(C4), 160.7(C6) | - | -20.2 (N→O), -37.9 (NO ₂) | 250 14 |
|  | 160.7 | | 140.4 | | 104.3 (C4), 138.0(C5), 143.7(C3), 160.7(C6) | - | -20.2 (N→O), -37.9 (NO ₂) | 250 14 |
| -COMe | 157.8 | 8.9 | 145.8 | 0.1 | 28.9 (Me) 185.4 (CO) | 2.46 (с,3H,Me) | -38.1 | 8 |
|  | 146.1 | | 143.7 | | 103.7(C4), 142.2(C5), 144.2(C7), 146.4(C8), 174.2(C3), 174.6(C6) | | -38.6, -38.3 | |

| <i>R</i> | $\delta^{13}\text{C}$ (м.д.) и КССВ <i>J</i> (Гц) | | | | | $\delta^1\text{H}$ (м.д.) | ^{14}N (м.д.) | |
|---|---|--------------------------------|-------|-----------------------|---|--------------------------------|--|------------------------|
| | C(1) | $\text{SCS}_\text{o}^\text{d}$ | C(2) | SCS_i | R | | δNO_2 | $\Delta\nu_{1/2}$ (Гц) |
|  | 146.4 | | 144.2 | | 103.7(C5), 142.2(C4), 143.7(C7), 146.1(C8), 174.2(C6), 174.6(C3) | | -38.6, -38.3 | |
| -CN | 159.5 (т) <i>J</i> = 19.6 Гц | -15.7 | 128.4 | 3.6 | 103.9 (CN) | - | 69.3 (цикл), -42.2 (<i>NO</i> ₂), -95.4 (<i>CN</i>) | 1000 55 720 |
| -OH | 153.5 (уш.с.) | 28.9 | 158.3 | -12.8 | | - | -34.1 | 23 |
| -ONH ₄ ⁺ | 157.2 | | 161.4 | | | | -23.6 (<i>NO</i> ₂), -359.4 (NH ₄) | 55 25 |
| -OMe | 146.1 | | 153.7 | | 55.5 (OMe) | 4.23 (с, 3H, Me) | | |
|  | 152.2 | | 155.8 | | 148.7 (C4), 152.9 (C3) | 6.28 (с, 2H, NH ₂) | -37.1 | 60 |
|  | 153.9 (уш. с) | | 157.1 | | 7.6 (Me), 146.6 (C4), 162.1 (C3) | 2.33 (с, 3H, Me) | -37.7 | 12 |

| R | $\delta^{13}\text{C}$ (м.д.) и КССВ J (Гц) | | | | | $\delta^1\text{H}$ (м.д.) | ^{14}N (м.д.) | |
|--|--|-------------------------|------------------------------------|-----------------------|---|---------------------------------------|--|------------------------|
| | C(1) | SCS_o^d | C(2) | SCS_i | R | | δNO_2 | $\Delta\nu^{1/2}$ (Гц) |
|  | 153.8 (т) $J = 18$ Гц | | 156.1 | | 106.4 (CN), 128.8 (4), 162.2 (3) | - | -38.1 | 10 |
|  | 153.9 (уш.с) | | 156.3 | | 156.3 (C4) 153.9 (C3) | - | -38.7 | 8.8 |
|  | 160.3 (уш. с) | | 149.6 | | 116.5(C6), 124.5(C5), 139.3(C3), 140.7(C4) | | -35.1 | 32 |
| -SCN | 160.6 (уш.с) | -3.7 | 145.0 | 2.5 | 105.0 (SCN) | - | 44 (цикл), -45.8 (NO_2), -93.4 (SCN) | 800 13.0 600 |
|  | 160.9 (уш. с) | | 145.5 | | 145.5, 160.9 | - | -36.4 | 25 |
| F | 150.5 | | 159.0 $^1J_{\text{CF}} = 291.2$ | | - | - | -35.4 | 9 |
| Cl | 157.2 (т) $J = 18$ Гц | | 141.9 | | - | - | 37 (цикл), -45.4 (NO_2) | 570 10 |
| -I | 162.3 (т) $J = 18.5$ Гц | -34.5 | 95.1 | 8.1 | | | 49 (цикл), -38.2 | 870 22 |
| $-\text{NH}_2$ | 153.3 (уш.с) | 20.0 | 151.7 | -13.8 | | 6.85 (уш.с., NH_2) | -30.1 | 101 |
| $-\text{NHMe}$ | 151.5 | 21.4 | 151.6 | -16.2 | 30.3 (Me) | 2.98 (д, 3H, Me), 5.65 (с, 1H, NH) | -31.7 | 30 |

| <i>R</i> | $\delta^{13}\text{C}$ (м.д.) и КССВ <i>J</i> (Гц) | | | | | $\delta^1\text{H}$ (м.д.) | ^{14}N (м.д.) | |
|---|---|----------------------------------|-------|-----------------------|---|--|------------------------|------------------------|
| | C(1) | $\text{SCS}_\text{o}^{\text{d}}$ | C(2) | SCS_i | R | | δNO_2 | $\Delta\nu^{1/2}$ (Гц) |
|  | 151.5 (уш.с.) | | 150.8 | | 48.5 (3), 128.0 (5), 128.3 (7), 128.9 (6), 136.3 (4) | 4.08 (д, 2H, CH ₂ , <i>J</i> = 6.8 Гц), 5.85 (уш.с, 1H, NH), 7.42 (м, 5H, Ph) | -32.2 | 18.0 |
|  | 151.4 (уш.с.) | | 146.5 | | 18.9 (Me), 117.5 (4), 128.1 (5), 131.5 (6), 134.7 (3) | 2.26 (с, 3H, Me), 7.11 (д, 2H, <i>J</i> = 7.8 Гц), 7.40 (д, 2H, <i>J</i> = 7.8 Гц) | -31.8 | 34 |
|  | 154.0 (уш.с.) | | 151.8 | | 54.5(CH ₂) | 5.11 (т, 2H, CH ₂ , <i>J</i> = 6.0 Гц), 7.26(уш.с, 2H, NH) | -31.6 | 38 |
|  | 153.1 | -5.7 | 151.6 | | 41.8(CH ₂) | 3.45(с, 4H, CH ₂), 7.18(с, 2H, NH) | -25.9 | 33 |
|  | 153.6 (уш.с.) | | 152.8 | | 23.2(C5), 14.5(C4), 49.6(C3) | 1.5-1.7 (м, 6H,, 3,2 (м, 4H) | -32.0 | 21 |
|  | 153.4 (уш.с.) | 11.9 | 145.7 | -8.3 | 113.7 (C4), 121.1 (C3) | 6.48 (с, 1H, C(4)H), 7.27 (с, 1H, C(3)H) | -36.9 | 12.0 |

| | | | | | | | | |
|---|--|--|-------|--|--|--------------------------------|--|----------|
|  | 156.1 | | 155.4 | | 34.2 (Me), 40.3 (Me), 158.6 (C3) | 40.3 | -31.2 | 29 |
|  | 153.5(τ) $J = 18.7 \text{ Гц}$ | | 149.4 | | 144.3(C3) | | -38.1 | 15 |
|  | 154.5 | | 148.9 | | 67.1(C4), 121.4(C5), 150.1(C3) | 5.87(c, 2H, CH2) | -41.9 | 23 |
|  | 155.3 (yш. τ) $J = 19.2 \text{ Гц}$ | | 146.8 | | 39.7 (Me) | 3.88(c, 3H, Me) | -37.7 (<u>N</u> O ₂) -40.9 (N <u>N</u> O ₂) | 19 31 |
|  | 157.2 (yш. τ) $J = 16,5 \text{ Гц}$ | | 148.2 | | 51.6 (<u>CH</u> ₂), | 4.98 (c, 4H, CH ₂) | -37.2 (<u>N</u> O ₂), -41.5 (N <u>N</u> O ₂) | 17 38 |
|  | 154.5 (τ) $J = 20 \text{ Гц}$ | | 155.4 | | 149.3 (C4), 155.7 (C3) | 6.14 (c, 2H, NH ₂) | -39.1 | 13 |
|  | 154.3 (τ) $J = 20 \text{ Гц}$ | | 156.9 | | 143.8 (C4), 160.5 (C3) | - | -39.0 | 9.5 |
|  | 156.8 (τ) $J = 19.6 \text{ Гц}$ | | 158.0 | | 156.8, 158.0 | - | -37.8 | 7 |

| R | $\delta^{13}\text{C}$ (м.д.) и КССВ J (Гц) | | | | | $\delta^1\text{H}$ (м.д.) | ^{14}N (м.д.) | |
|---|--|-------------------------------|------------------------|------------------|---------------------------|----------------------------|---|------------------------|
| | C(1) | SCS _o ^d | C(2) | SCS _i | R | | δNO_2 | $\Delta\nu_{1/2}$ (Гц) |
|  | 157.4 (т) J = 19.4 Гц | | 149.9 | | 152.9 (C3), 156.5 (C4) | | -37.0 (NO ₂), -65.7 (N→O) | 19 64 |
|  | 155.0 (т) J = 18 Гц | | 148.0 | | 142.1 (C4), 156.1 (C3) | - | -38.4 (NO ₂), -65.2 (N→O) | 16 54 |
|  | 157.4 (т) J = 17 Гц | | 149.8 | | 153.6 (C3), 155.2 (C4) | | -37.2 (NO ₂), -41.6 (NO ₂), -69.6 (N→O) | 9.0 4.0 24.0 |
|  | 155.2 | | 153.6 | | 149.8 (C3), 157.4 (C4) | | -37.2 (NO ₂), -41.6 (NO ₂), -69.6 (N→O) | 9.0 4.0 24.0 |
|  | 154.2 J = 20.2 Гц | | 151.8 J = 3.3 Гц | | 24.9 (Me) 61.8 (3) | 1.48 (с, Bu ^t) | -42.0 (NO ₂), -79.0 (N→O) | 5.0 45.0 |
| NO ₂ | 152.9 (т) J = 19.8 Гц | 19.5 | | -4.9 | | | -44.0 | 1.6 |

^a – спектр ЯМР зарегистрирован в DMSO-*d*₆; ^b – спектр ЯМР зарегистрирован в ацетоне-*d*₆; ^c – спектр ЯМР зарегистрирован в CD₂Cl₂; ^d – величины констант заместителей заимствованы из обзора Ewing (D.F.Ewing, *Org. Magn. Reson.*, 1979, 12, 499-)

включающем несколько фуразановых циклов. Влияние нитрогруппы сказывается даже через две связи, что приводит к некоторому уширению сигнала соседнего атома углерода.

Аналогичная, но менее выраженная картина наблюдается и для азоксифуразанов. В ЯМР ^{14}N спектрах атом азота азоксигруппы, при атоме кислорода, также проявляется в виде относительно узкого ($\Delta\nu_{1/2} = 25\text{-}50$ Гц) синглета в области $-60\div-72$ м.д., а сигнал ^{13}C связанного с ним атом углерода уширен.

Для соединений, включающих несколько нитро-, и азоксигрупп отнесение выполнялось с использованием селективного двойного $^{13}\text{C}\{-^{14}\text{N}\}$ гетероядерного резонанса.

IV.2. Масс-спектрометрия.

Характер фрагментации производных фуразана под электронным ударом (ЭУ) зависит от типа имеющихся в молекуле заместителей и согласуется с традиционными принципами [261].

Для подавляющего большинства производных фуразана в масс-спектрах наблюдается присутствие интенсивных молекулярных ионов $[\text{M}^+]$. Основное направление распада при ЭУ связано с разрушением фуразанового цикла посредством выброса молекулы NO и образованием ионов $[\text{M-NO}]^+$.

Для фуразанов, содержащих два алкильных заместителя, под действием ЭУ параллельно протекает процесс гетеролитической фрагментации алкильной цепи, продуцирующий ионы $[\text{M} - \text{CH}_3]^+$, $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_4]^+$, $[\text{M} - \text{NO} - \text{CH}_3]^+$ и т.д., но он имеет менее четкий и неинтенсивный характер.

Специфически распадаются под действием ЭУ нитро- и нитраминофуразаны, молекулярные ионы которых легко теряют молекулу NO_2 ; в этом случае часто наблюдается синхронный выброс как NO, так и NO_2 , что приводит к возникновению ионов $[\text{M-NO-NO}_2]^+$.

В масс-спектрах гидроксифуразанов пик соответствующий молекулярному иону M^+ , как правило, не интенсивен. Пики, соответствующие отрыву OH $[\text{M-17}]^+$ и NO $[\text{M-30}]^+$, тоже обычно мало интенсивны. Характеристичным является пик $[\text{M-56}]^+$. В тоже время, присутствие в молекуле гидроксифуразанов лабильных заместителей, таких, например, как нитро- или азогруппы, изменяет обычный порядок фрагментации; первичными в этих случаях являются процессы деструкции этих заместителей.

Для масс-спектров простых эфиров фуразана характерно присутствие интенсивного пика молекулярного иона M^+ и наблюдается фрагментация, характерная для производных фуразана - выброс молекулы NO.

Для масс-спектров всех синтезированных тризамещенных гидразинов характерно наличие пика молекулярного иона, а также пика, соответствующего отрыву алкильного, а не фуразанильного, радикала от гидразина.

Как и другие фуразаны, кремнийорганические производные дают интенсивный пик $[M^+]$. Его дальнейший распад определяется одновременным присутствием двух структурных фрагментов. При этом, однако, основной путь фрагментации связан с наличием связей Si-C, продуцирующих интенсивные пики $[M^+ - Me]$ или $[M^+ - H_3C(C_2N_2O)CH_2]$ при их разрыве. Характерное для производных фуразана направление фрагментации, заключающееся в выбросе молекулы NO, имеет для этих соединений второстепенное значение; соответствующие мало интенсивные пики найдены во всех спектрах.

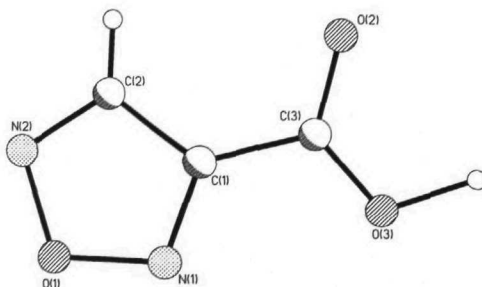
В масс-спектре монохлорфуразанов, молекулярный ион, имеющий вид дублета пиков с разницей в 2 массовые единицы и отношением интенсивностей 3:1, что характерно для монохлорсоединений.

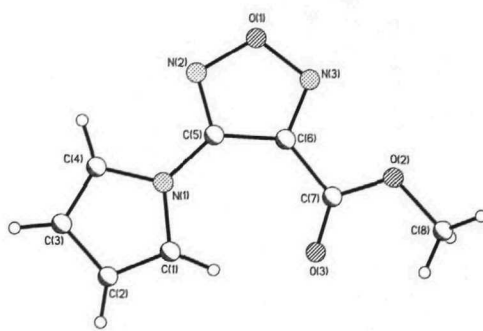
Использование масс-спектров при анализе производных фуразана весьма эффективно. Более того, в некоторых случаях без этого метода не возможно сделать заключение о строении полученного соединения. Так, при синтезе макроциклов (см., например, схему 177) образуются соединения с повторяющимся числом одинаковых звеньев. При этом, 10-членный и 20-членный макроциклы имеют схожие ИК- и ЯМР-спектры, одинаковый элементный анализ. Лишь с помощью масс-спектрометрии удастся подтвердить структуру соединения.

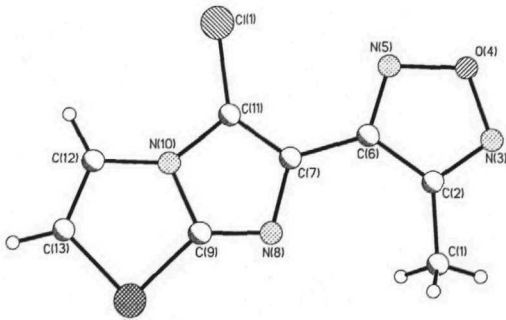
IV.3. Рентгено-структурное исследование.

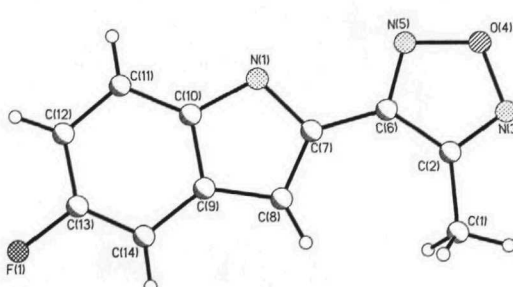
Описанные выше спектральные методы позволяют установить структуру соединения. Однако, для получения достоверного заключения о строении соединения, необходимо использовать их совокупность, тем самым восполняя те или иные недостатки каждого из методов. «Идеальным» методом анализа структуры является рентгено-структурное исследование, поскольку оно дает однозначный результат. Эти исследования, однако, возможно провести лишь в том случае, когда удастся вырастить монокристалл исследуемого вещества.

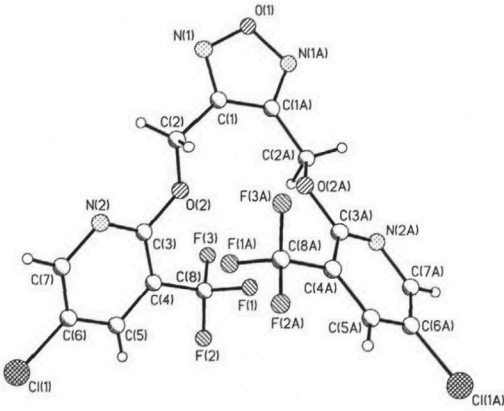
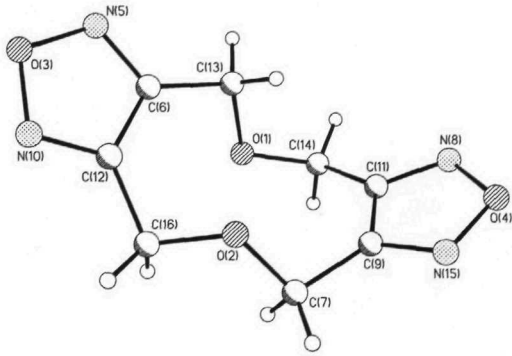
Таблица 13. Молекулярная структура и параметры ячейки соединений
по данным рентгено-структурного исследования.

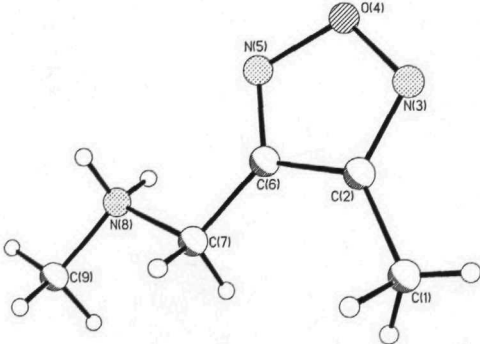
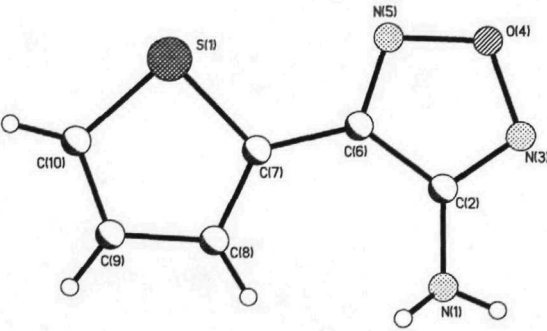
| | | | |
|---|---|----------|-----------|
| Название | Фуразан-3-карбоновая кислота | | |
| Брутто-формула | C ₃ H ₂ N ₂ O ₃ | М.в. | 114.07 |
| Пространственная группа | | P2(1)/n | |
| <i>a</i> | 5.137(2) | <i>b</i> | 16.547(6) |
| <i>c</i> | 5.492(2) | | |
| Плотность, г/см ³ | | 1.671 | |
|  | | | |

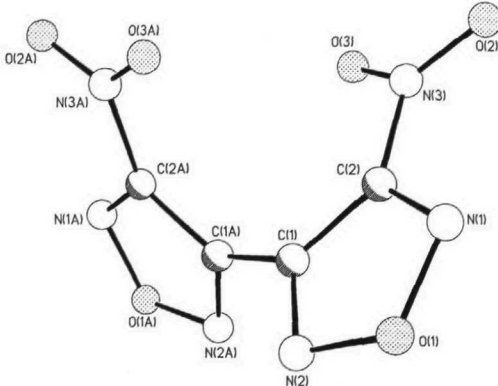
| | | | |
|---|---|----------|----------|
| Название | 3-карбометокси-4-(пиррол-1-ил)-фуразан | | |
| Брутто-формула | C ₈ H ₇ N ₃ O ₃ | М.в. | 193.16 |
| Пространственная группа | | C2/c | |
| <i>a</i> | 15.161(6) | <i>b</i> | 9.819(4) |
| <i>c</i> | 13.368(6) | | |
| Плотность, г/см ³ | | 1.513 | |
|  | | | |

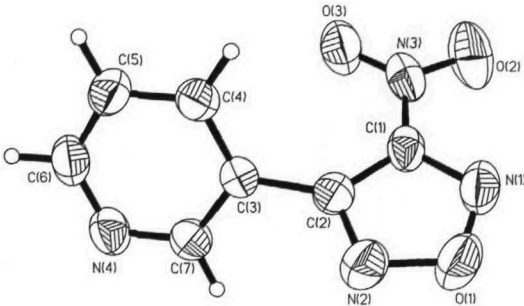
| | | | |
|---|--|--------------|-----------|
| Название | 3-(6-Хлоримидазо[2,1- <i>b</i>])тиазол-5-ил)-4-метилфуразан | | |
| Брутто-формула | C ₈ H ₅ Cl ₁ N ₄ O ₁ S ₁ | М.в. | 240.67 |
| Пространственная группа | | C2/ <i>c</i> | |
| <i>a</i> | 19.943(9) | <i>b</i> | 7.097(6) |
| <i>c</i> | 14.330(6) | <i>c</i> | 14.330(6) |
| Плотность, г/см ³ | | 1.696 | |
|  | | | |

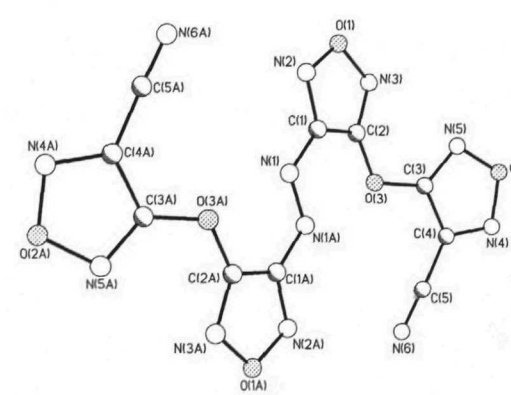
| | | | |
|--|---|-----------------|-----------|
| Название | 3-(5-Фториндол-2-ил)-4-метилфуразан | | |
| Брутто-формула | C ₁₁ H ₇ F ₁ N ₃ O ₁ | М.в. | 216.20 |
| Пространственная группа | | P2(1)/ <i>c</i> | |
| <i>a</i> | 6.275(4) | <i>b</i> | 15.049(8) |
| <i>c</i> | 10.322(5) | <i>c</i> | 10.322(5) |
| Плотность, г/см ³ | | 1.479 | |
|  | | | |

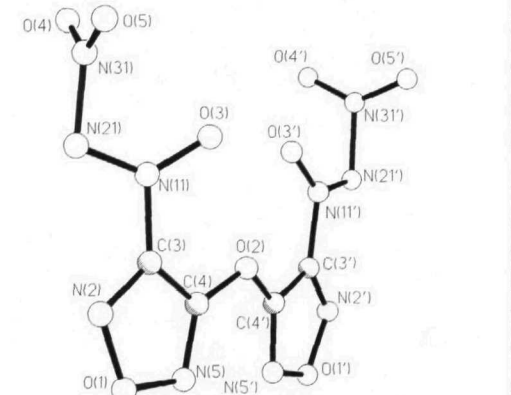
| | | | | | | | |
|---|---|----------|------------|--|---|----------|-----------|
| Название | Бис[3-хлор-5-(трифторметил)-пирид-6-илоксиметил]фуразан | | | Название | Дифуразано[3,4-с;3'4'-h]-1,6-диоксациклодекан | | |
| Брутто-формула | $C_{16}H_8Cl_2F_6N_4O_3$ | М.в. | 489.16 | Брутто-формула | $C_8H_8N_4O_4$ | М.в. | 224.18 |
| Пространственная группа | | | C2/c | Пространственная группа | | | P2(1)/c |
| <i>a</i> | 13.912(4) | <i>b</i> | 8.7742(19) | <i>c</i> | 16.552(6) | <i>a</i> | 11.994(2) |
| <i>b</i> | 8.7742(19) | <i>c</i> | 16.552(6) | <i>b</i> | 9.680(2) | <i>c</i> | 8.190(2) |
| Плотность, г/см ³ | | | 1.767 | Плотность, г/см ³ | | | 1.579 |
|  | | | |  | | | |

| | | | | | | | |
|---|--|----------------|-----------|--|-------------------------------|----------|-----------|
| Название | 3-(N-метиламинометил)-4-метил-фуразан, оксалат | | | Название | 3-Амино-4-(тиен-2-ил)-фуразан | | |
| Брутто-формула | $C_7H_{11}N_3O_5$ | Брутто-формула | 217.18 | Брутто-формула | $C_6H_5N_3O_1S_1$ | М.в. | 167.19 |
| Пространственная группа | | | P-1 | Пространственная группа | | | P2(1)/n |
| <i>a</i> | 7.300(2) | <i>b</i> | 8.542(2) | <i>a</i> | 17.417(3) | <i>b</i> | 4.5973(7) |
| <i>b</i> | 8.542(2) | <i>c</i> | 17.417(3) | <i>c</i> | 17.688(3) | <i>a</i> | 17.417(3) |
| Плотность, г/см ³ | | | 1.458 | Плотность, г/см ³ | | | 1.586 |
|  | | | |  | | | |

| | | | |
|---|--|-------|----------|
| Название | 4,4-динитробифуразан | | |
| Брутто-формула | C ₄ N ₆ O ₆ | М.в. | 228.10 |
| Пространственная группа | | P3(1) | |
| a | 6.224(3) | b | 6.224(3) |
| Плотность, г/см ³ | | 1.883 | |
|  | | | |

| | | | |
|--|---|------|--------|
| Название | 3-нитро-4-(пирид-3-ил)-фуразан | | |
| Брутто-формула | C ₇ H ₄ N ₄ O ₃ | М.в. | 192.13 |
| Пространственная группа | | | |
| a | b | c | |
| Плотность, г/см ³ | | | |
|  | | | |

| | | | |
|---|--|-------|-----------|
| Название | 3,3-бис(3-цианфуразан-3-илокси)-азофуразан | | |
| Брутто-формула | C ₁₀ N ₁₂ O ₆ | М.в. | 384.22 |
| Пространственная группа | | Pbca | |
| a | 6.430(1) | b | 13.709(3) |
| Плотность, г/см ³ | | 1.690 | |
|  | | | |

| | | | |
|--|---|--------------------|----------|
| Название | 3,3-бис(3-цианфуразан-3-илокси)-азофуразан | | |
| Брутто-формула | C ₄ N ₁₀ O ₉ | М.в. | 332.11 |
| Пространственная группа | | P2 ₁ /c | |
| a | 15.456(1) | b | 7.956(1) |
| Плотность, г/см ³ | | 1.845 | |
|  | | | |

| | | | |
|------------------------------|---------------------------------|----------|------------|
| Название | 3,3'-дициандифуразаниловый эфир | | |
| Брутто-формула | $C_6N_6O_3$ | М.в. | 204.12 |
| Пространственная группа | | P21/c | |
| <i>a</i> | 13.639(3) | <i>b</i> | 8.899(2) |
| | | <i>c</i> | 6.9254(17) |
| Плотность, г/см ³ | | 1.626 | |



ORTEP diagram of 3,3'-dicyanodifurazanyl ether. The molecule consists of two furazane rings linked by an ether oxygen atom (O18). Each furazane ring has a cyano group (C12-N11 and C13-N15) at the 3-position. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

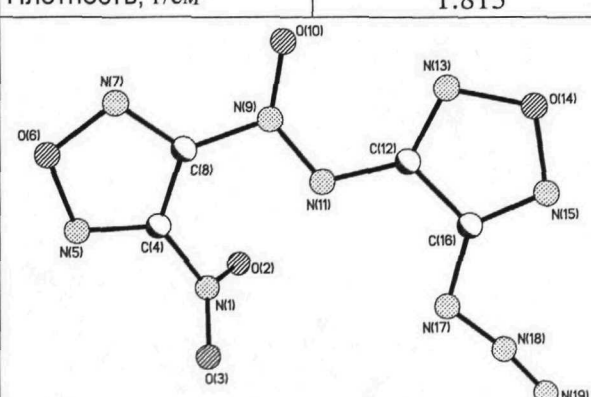
| | | | |
|------------------------------|--|--------------------|--------|
| Название | 3-циан-3'-нитродифуразанил- овый эфир | | |
| Брутто- формула | $C_5N_6O_5$ | М.в. | 224.11 |
| Пространственная группа | | P2(1)2(1)2(1) | |
| <i>a</i> 7.853(2) | <i>b</i> 8.791(2) | <i>c</i> 12.229(3) | |
| Плотность, г/см ³ | | 1.763 | |

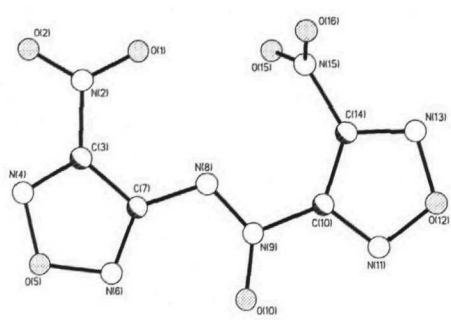


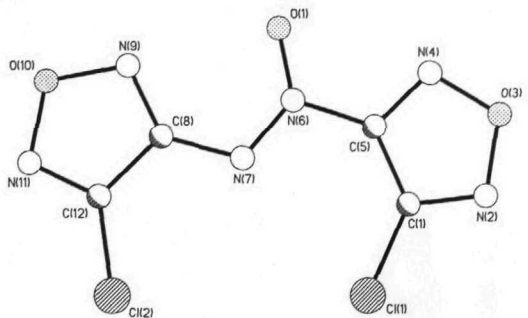
| | | | |
|------------------------------|--------------------------|-----------|----------|
| Название | 4,4-диметилазоксифуразан | | |
| Брутто-формула | $C_6H_6N_6O_3$ | М.в. | 210.15 |
| Пространственная группа | | P2(1)/m | |
| <i>a</i> | 6.947(2) | <i>b</i> | 6.246(2) |
| <i>c</i> | | 10.760(3) | |
| Плотность, г/см ³ | | 1.542 | |

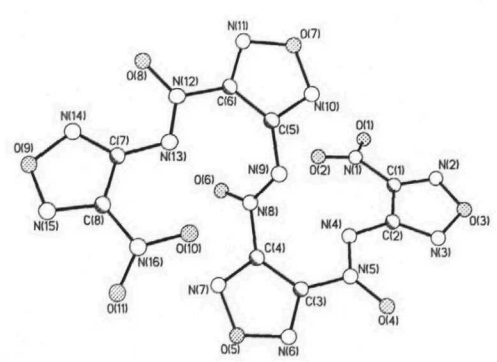


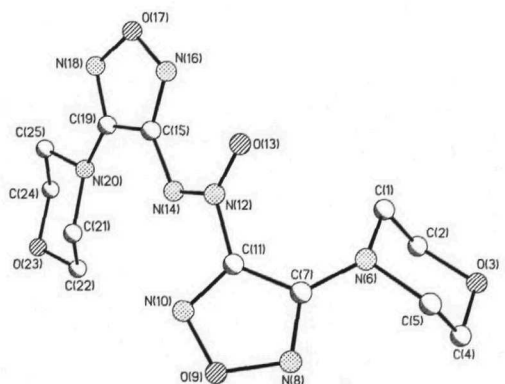
The diagram shows the molecular structure of 4,4-dimethylazoxyfuran. It features two furazane rings connected by an azoxy group (-N=N-). Each furazane ring has two methyl groups at the 4-position. The atoms are labeled with their respective site numbers: N(1), C(1), O(1), N(2), C(2), O(2) for the first ring; N(3), C(3), O(3), N(4), C(4), O(4) for the second ring; N(5), C(5), O(5), N(6), C(6), O(6) for the third ring; and N(7), C(7), O(7), N(8), C(8), O(8) for the fourth ring. The methyl groups are represented by carbon atoms (C(9), C(10)) and their associated hydrogen atoms (H(9), H(10)).

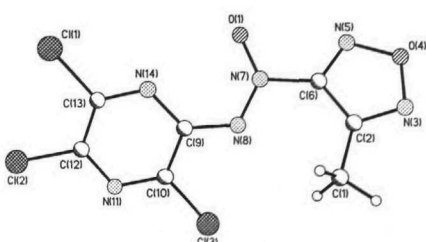
| | | | |
|--|---|---------|-----------|
| Название | 4-Азидо-4'-нитроазоксифуразан | | |
| Брутто-формула | C ₄ N ₁₀ O ₅ | М.в. | 268.14 |
| Пространственная группа | | P2(1)/c | |
| a | 20.911(3) | b | 4.9351(8) |
| c | 19.992(3) | | |
| Плотность, г/см ³ | | 1.813 | |
|  | | | |

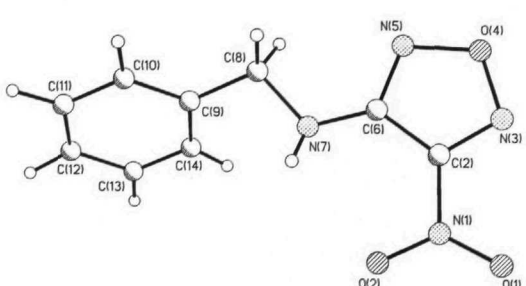
| | | | |
|---|--|-------|-----------|
| Название | 4,4-динитроазоксифуразан | | |
| Брутто-формула | C ₄ N ₈ O ₇ | М.в. | 272.09 |
| Пространственная группа | | P-1 | |
| a | 10.536(3) | b | 10.610(3) |
| c | 10.631(3) | | |
| Плотность, г/см ³ | | 1.807 | |
|  | | | |

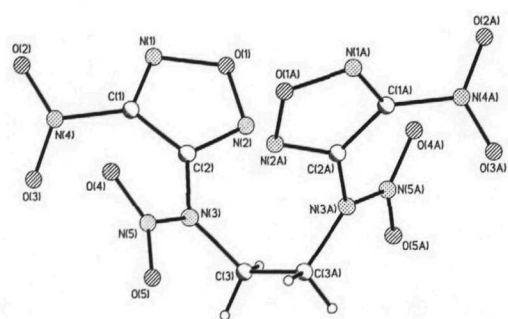
| | | | |
|--|--|-------|------------|
| Название | 4,4-дихлоразоксифуразан | | |
| Брутто-формула | C ₄ Cl ₂ N ₆ O ₃ | М.в. | 251.00 |
| Пространственная группа | | P2(1) | |
| a | 6.9770(14) | b | 6.1540(12) |
| c | 10.515(2) | | |
| Плотность, г/см ³ | | 1.947 | |
|  | | | |

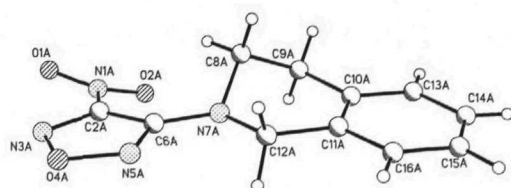
| | | | |
|---|---|---------|----------|
| Название | 4,4'-бис(3-нитрофуразанил-NNO-азокси) азоксифуразан | | |
| Брутто-формула | C ₈ N ₁₆ O ₁₁ | М.в. | 496.24 |
| Пространственная группа | | P2(1)/c | |
| a | 9.954(1) | b | 8.439(1) |
| c | 21.148(4) | | |
| Плотность, г/см ³ | | 1.885 | |
|  | | | |

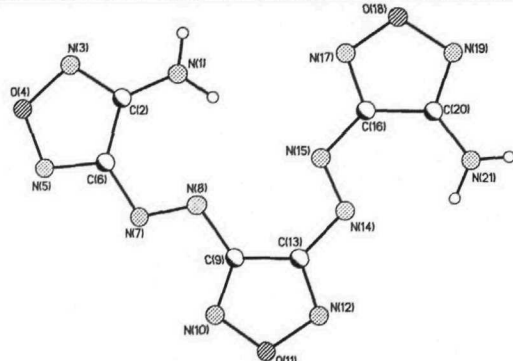
| | | | |
|--|---|-------|----------|
| Название | 4,4'-ди(морфолин-4-ил)-азоксифуразан | | |
| Брутто-формула | C ₁₂ H ₁₆ N ₈ O ₅ | М.в. | 352.33 |
| Пространственная группа | | P-1 | |
| a | 6.7202(14) | b | 8.400(2) |
| c | 13.938(3) | | |
| Плотность, г/см ³ | | 1.530 | |
|  | | | |

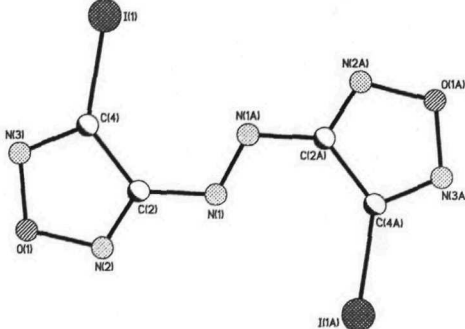
| | | | |
|---|---|----------------|---|
| Название | 3-Метил-4-(3,5,6-трихлор-пиразин-2-ил-NNO-азокси)-фуразан | | |
| Брутто-формула | C ₇ H ₃ Cl ₃ N ₆ O ₂ | Брутто-формула | C ₉ H ₈ N ₄ O ₃ |
| Пространственная группа | | Pbca | |
| a 14.284(3) | b 6.8234(16) | a 10.532(2) | |
| Плотность, г/см ³ | | 1.839 | |
|  | | | |

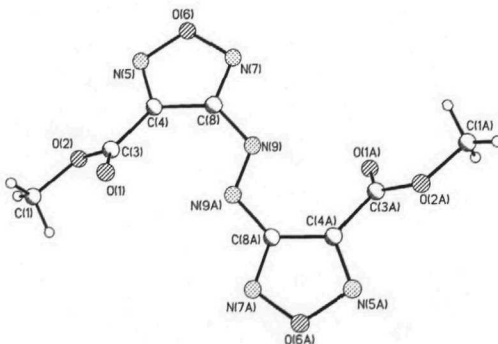
| | | | |
|--|---|-------------|--------|
| Название | 3-(бензиламино)-4-нитро-фуразан | | |
| Брутто-формула | C ₉ H ₈ N ₄ O ₃ | М.в. | 220.19 |
| Пространственная группа | | Cc | |
| a 10.532(2) | b 8.2787(17) | c 11.742(2) | |
| Плотность, г/см ³ | | 1.494 | |
|  | | | |

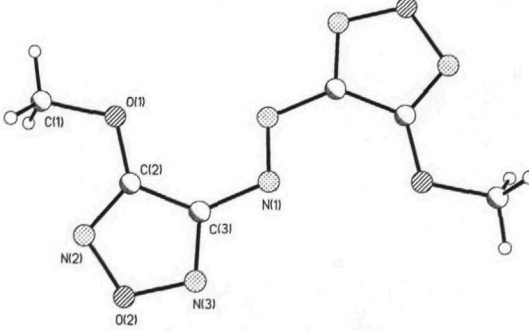
| | | | | | |
|---|--|----------|----------|----------|-----------|
| Название | <i>N,N</i> -бис(3-нитрофуразан-4-ил)-ди- <i>N,N</i> -нитраминоэтан | | | | |
| Брутто-формула | C ₆ H ₄ N ₁₀ O ₁₀ | М.в. | 376.19 | | |
| Пространственная группа | | Fdd2 | | | |
| <i>a</i> | 23.787(4) | <i>b</i> | 8.547(1) | <i>c</i> | 13.709(2) |
| Плотность, г/см ³ | | 1.793 | | | |
|  | | | | | |

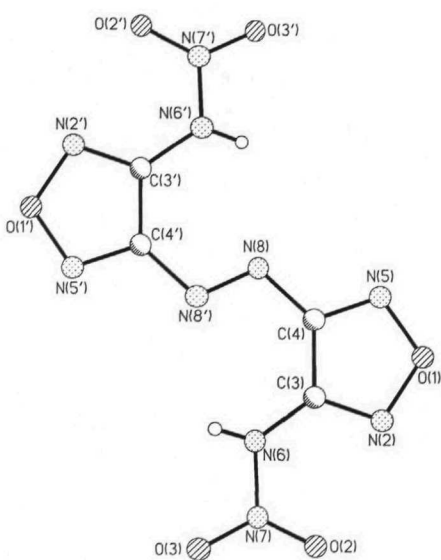
| | | | | | |
|--|---|----------|-------------|----------|-----------|
| Название | 3-(1,2,3,4-тетрагидро-изохинол-2-ил)-4-нитро-фуразан | | | | |
| Брутто-формула | C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₃ | М.в. | 246.23 | | |
| Пространственная группа | | P2(1)/n | | | |
| <i>a</i> | 13.8950(12) | <i>b</i> | 12.2408(10) | <i>c</i> | 25.923(2) |
| Плотность, г/см ³ | | 1.511 | | | |
|  | | | | | |

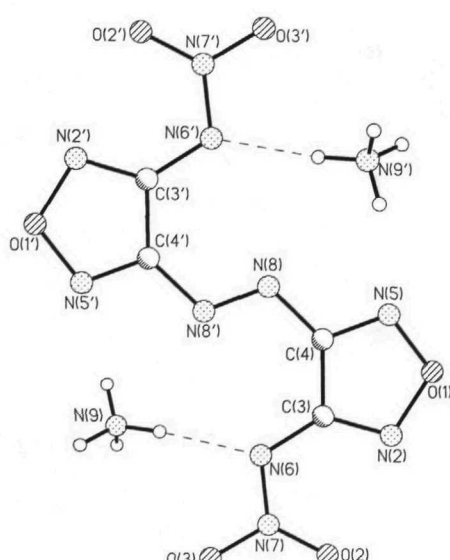
| | | | | | |
|---|---|----------|-----------|----------|-----------|
| Название | 3,4-бис(3-аминофуразан-4-илазо)-фуразан, ДМСО-сольват | | | | |
| Брутто-формула | $C_6H_4N_{12}O_3 \cdot S_1C_2H_6O_1$ | М.в. | 370.34 | | |
| Пространственная группа | | P-1 | | | |
| <i>a</i> | 6.478(3) | <i>b</i> | 10.608(8) | <i>c</i> | 10.944(4) |
| Плотность, г/см ³ | | 1.669 | | | |
|  | | | | | |

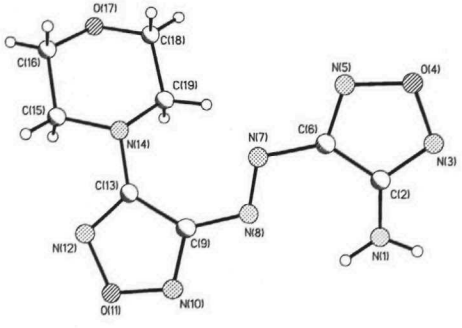
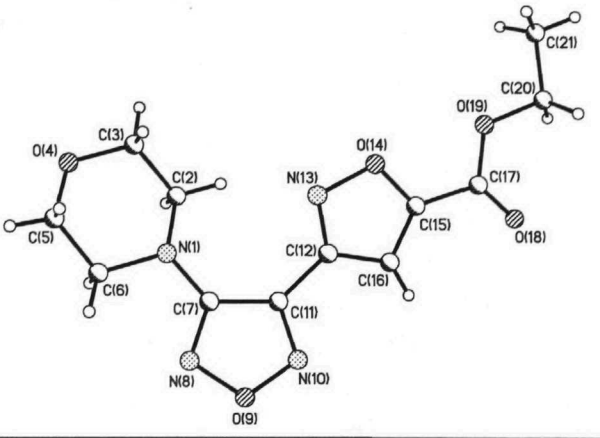
| | | | | | |
|--|----------------------|----------|----------|----------|-----------|
| Название | 4,4-дииодоазофуразан | | | | |
| Брутто-формула | $C_4I_2N_6O_2$ | М.в. | 417.90 | | |
| Пространственная группа | | P2(1)/n | | | |
| <i>a</i> | 10.273(7) | <i>b</i> | 4.483(3) | <i>c</i> | 10.313(7) |
| Плотность, г/см ³ | | 2.924 | | | |
|  | | | | | |

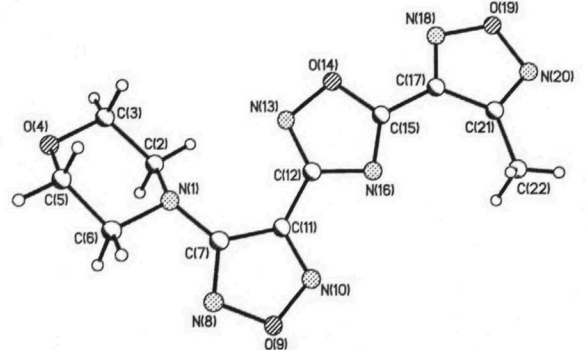
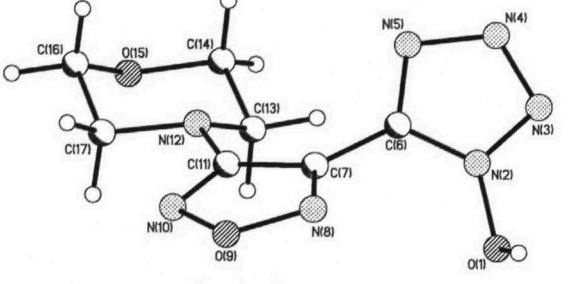
| | | | |
|---|---|--------------|--------|
| Название | 4,4-дикарбметоксиазофуразан | | |
| Брутто-формула | C ₈ H ₆ N ₆ O ₆ | М.в. | 282.19 |
| Пространственная группа | | P2(1)/c | |
| a 7.9600(16) | b 13.440(3) | c 5.6600(11) | |
| Плотность, г/см ³ | | 1.562 | |
|  | | | |

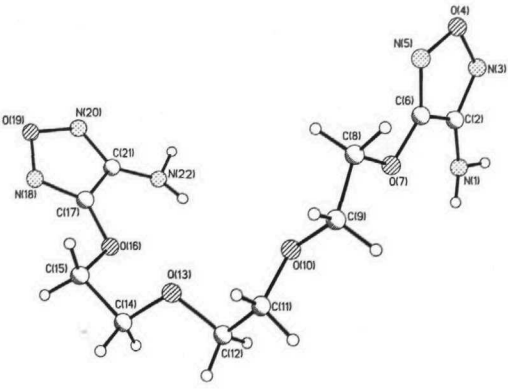
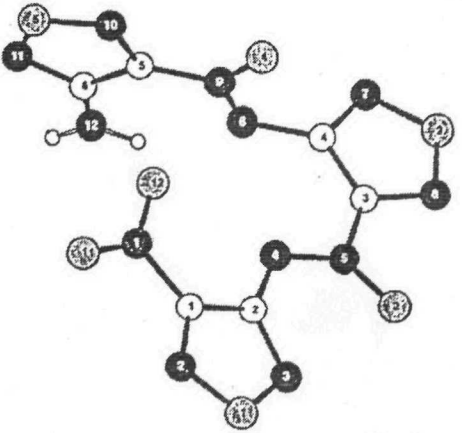
| | | | |
|--|---|------------|--------|
| Название | 4,4-диметоксиазофуразан | | |
| Брутто-формула | C ₆ H ₆ N ₆ O ₄ | М.в. | 226.15 |
| Пространственная группа | | P1bar | |
| a 4.246(4) | b 7.190(6) | c 7.830(7) | |
| Плотность, г/см ³ | | 1.632 | |
|  | | | |

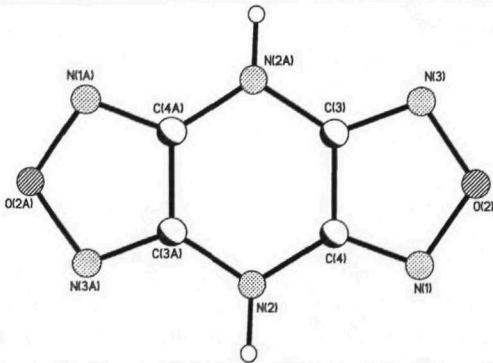
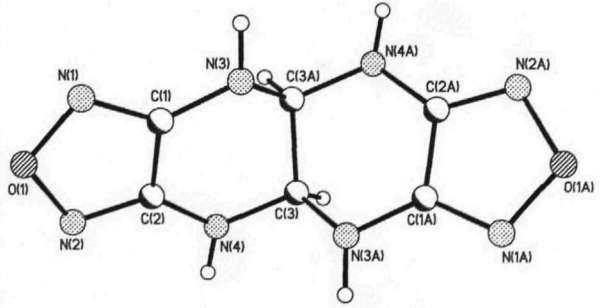
| | | | |
|--|--|----------|--|
| Название | 4,4-динитраминоазофуразан | | |
| Брутто-формула | C ₄ H ₈ N ₁₂ O ₆ | М.в. | |
| Пространственная группа | | | |
| <i>a</i> | <i>b</i> | <i>c</i> | |
| Плотность, г/см ³ | | 1.996 | |
|  | | | |

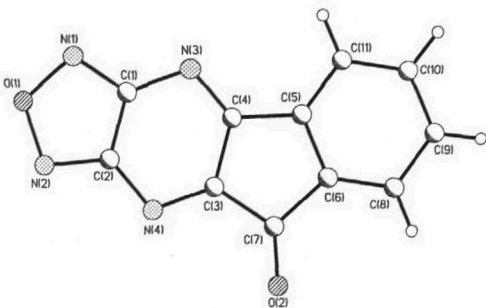
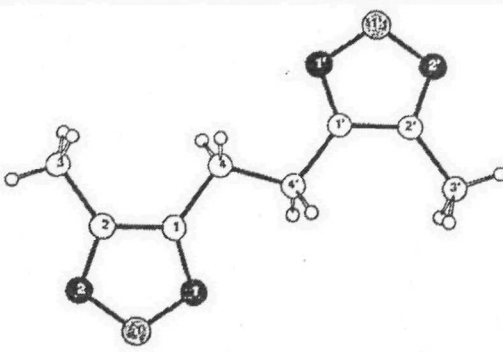
| | | | |
|---|--|----------|-----------|
| Название | 4,4-динитраминоазофуразан, диаммониевая соль | | |
| Брутто-формула | C ₄ H ₈ N ₁₂ O ₆ | М.в. | 320.22 |
| Пространственная группа | | P2(1)/c | |
| <i>a</i> | 5.3693(9) | <i>b</i> | 12.882(2) |
| <i>c</i> | 8.4154(15) | | |
| Плотность, г/см ³ | | 1.832 | |
|  | | | |

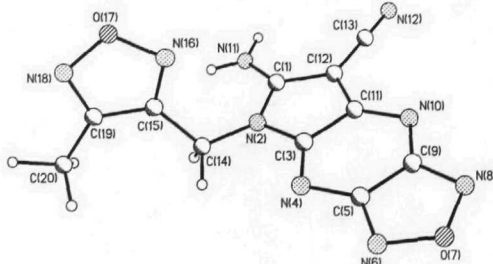
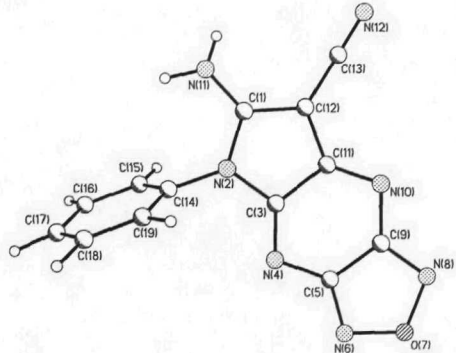
| | | | | | | | |
|---|---------------------------------------|----------|-----------|--|--|----------|----------|
| Название | 4-амино-4'-(морфолин-4-ил)-азофуразан | | | Название | 3-(5-карбэтоксиизоксазол-3-ил)-4-(морфолин-4-ил)-фуразан | | |
| Брутто-формула | $C_8H_{10}N_8O_3$ | М.в. | 266.22 | Брутто-формула | $C_{12}H_{14}N_4O_5$ | М.в. | 294.27 |
| Пространственная группа | | | P2(1)/c | Пространственная группа | | | C2/c |
| <i>a</i> | 15.593(3) | <i>b</i> | 4.2020(8) | <i>a</i> | 11.073(3) | <i>b</i> | 9.822(2) |
| Плотность, г/см ³ | | | 1.573 | Плотность, г/см ³ | | | 1.484 |
|  | | | |  | | | |

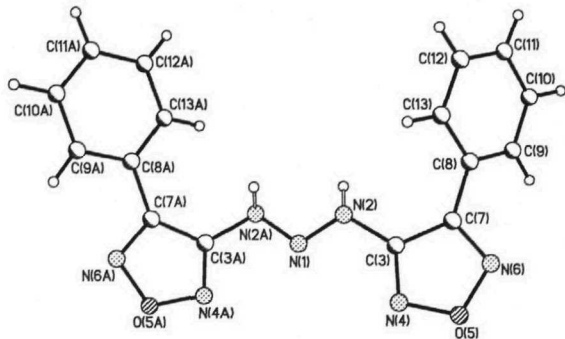
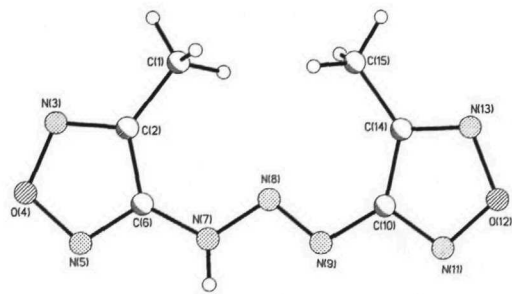
| | | | | | | | |
|---|--|----------|----------|--|---|----------|--------------------|
| Название | 3-[5-(3-метилфуразан-4-ил)-1,2,4-оксазол-3-ил]-4-(морфолин-4-ил)-фуразан | | | Название | 3-(1-гидрокситетразол-5-ил)-4-(морфолин-4-ил)-фуразан | | |
| Брутто-формула | $C_{11}H_{11}N_7O_4$ | М.в. | 305.27 | Брутто-формула | $C_7H_9N_7O_3$ | М.в. | 239.21 |
| Пространственная группа | | | P2(1)/c | Пространственная группа | | | P2 ₁ /c |
| <i>a</i> | 22.689(16) | <i>b</i> | 7.261(5) | <i>a</i> | 7.3198(8) | <i>b</i> | 20.320(2) |
| Плотность, г/см ³ | | | 1.552 | Плотность, г/см ³ | | | 1.580 |
|  | | | |  | | | |

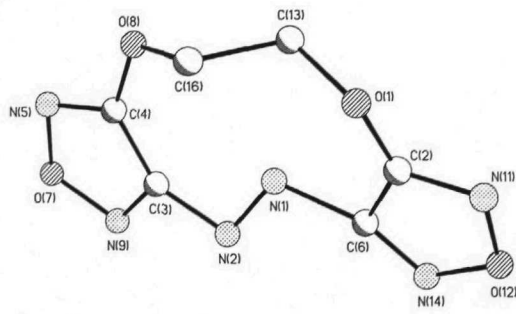
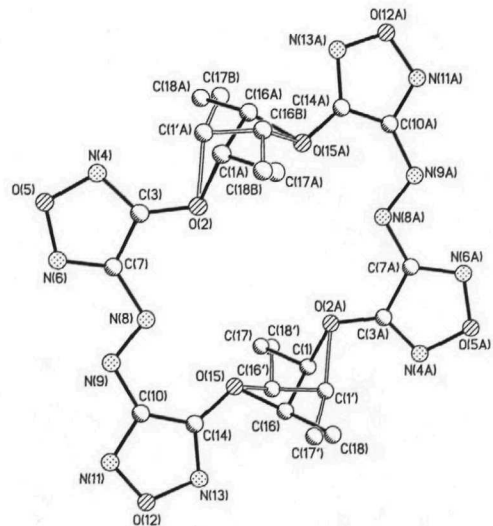
| | | | | | | | |
|---|--|------|------------|--|---|------|-----------|
| Название | 1,8-бис(3-аминофуразан-4-илокси)-октан | | | Название | 3-(3-аминофуразан-4-ил-N(O)N)-4-(3-нитрофуразан-4-ил-NN(O))-фуразан | | |
| Брутто-формула | $C_{10}H_{16}N_6O_6$ | М.в. | 316.29 | Брутто-формула | $C_6H_2N_{12}O_7$ | М.в. | 354.16 |
| Пространственная группа | | | $C2/c$ | Пространственная группа | | | $P2_1/n$ |
| a | 31.363(6) | b | 6.0550(12) | c | 15.724(3) | a | 12.043(5) |
| | | | | | | b | 6.124(2) |
| | | | | | | c | 17.661(4) |
| Плотность, $г/см^3$ | | | 1.422 | Плотность, $г/см^3$ | | | 1.808 |
|  | | | |  | | | |

| | | | | | | | |
|---|-------------------------------------|------|-------------|--|--|------|------------|
| Название | Дифуразано[3,4-b;3',4'-e]-пиперазин | | | Название | Дифуразано[3,4-b;3',4'-h]-1,4,6,9-тетразадекалин | | |
| Брутто-формула | $C_4H_2N_6O_2$ | М.в. | 166.12 | Брутто-формула | $C_6H_6N_8O_2$ | М.в. | 222.19 |
| Пространственная группа | | | $P2(1)/n$ | Пространственная группа | | | $Pbcn$ |
| a | 5.12530(10) | b | 4.48390(10) | c | 11.8178(3) | a | 8.065(9) |
| | | | | | | b | 7.900(8) |
| | | | | | | c | 12.864(14) |
| Плотность, $г/см^3$ | | | 2.032 | Плотность, $г/см^3$ | | | 1.801 |
|  | | | |  | | | |

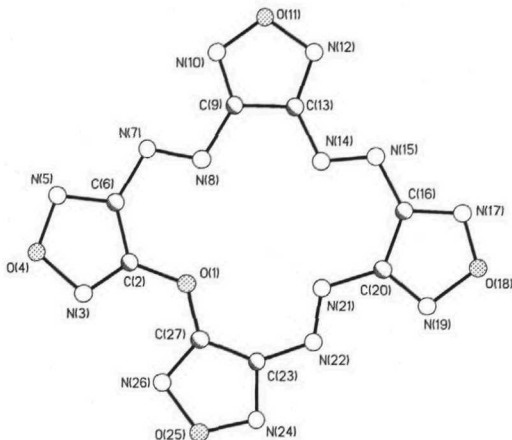
| | | | | | | | |
|---|---|----------|-----------------|--|----------------------------------|----------|-----------|
| Название | Индено[1,2- <i>b</i>]фуразано[3,4- <i>e</i>]-пиразин-9-он | | | Название | 1,2-ди(3-метилфуразан-4-ил)-этан | | |
| Брутто-формула | $C_{11}H_4N_4O_2$ | М.в. | 224.18 | Брутто-формула | $C_8H_{10}N_4O_2$ | М.в. | 194.19 |
| Пространственная группа | | | P2(1)/ <i>c</i> | Пространственная группа | | | Pbca |
| <i>a</i> | 10.010(2) | <i>b</i> | 5.4191(11) | <i>c</i> | 16.877(4) | <i>a</i> | 11.710(3) |
| Плотность, г/см ³ | | | 1.629 | Плотность, г/см ³ | | | 1.357 |
|  | | | |  | | | |

| | | | | | | | |
|---|--|----------|-------------------|--|---|----------|--------------|
| Название | 1-(3-метилфуразан-4-илметил)-2-амино-3-циано-пирроло[2,3- <i>b</i>]фуразано[3,4- <i>e</i>]-пиразин | | | Название | 1-Фенил-2-амино-3-циано-пирроло[2,3- <i>b</i>]фуразано[3,4- <i>e</i>]-пиразин | | |
| Брутто-формула | $C_{11}H_7N_9O_2$ | М.в. | $C_{11}H_7N_9O_2$ | Брутто-формула | $C_{13}H_7N_7O_1$ | М.в. | 277.24 |
| Пространственная группа | | | | Пространственная группа | | | C2/ <i>c</i> |
| <i>a</i> | <i>b</i> | <i>c</i> | | <i>a</i> | 28.403(9) | <i>b</i> | 6.621(3) |
| Плотность, г/см ³ | | | | Плотность, г/см ³ | | | 1.390 |
|  | | | |  | | | |

| | | | | | | | |
|---|--------------------------------------|----------|----------|--|--------------------------------------|----------|------------|
| Название | Ди-1,3-(3-фенилфуразан-4-ил)-триазен | | | Название | Ди-1,3-(3-метилфуразан-4-ил)-триазен | | |
| Брутто-формула | $C_{16}H_{11}N_7O_2$ | М.в. | 333.32 | Брутто-формула | $C_6H_7N_7O_2$ | М.в. | 209.19 |
| Пространственная группа | | | P2/c | Пространственная группа | | | P2(1)/c |
| <i>a</i> | 12.977(3) | <i>b</i> | 9.073(2) | <i>c</i> | 14.182(4) | <i>a</i> | 6.9425(11) |
| Плотность, г/см ³ | | | 1.472 | Плотность, г/см ³ | | | 1.556 |
|  | | | |  | | | |

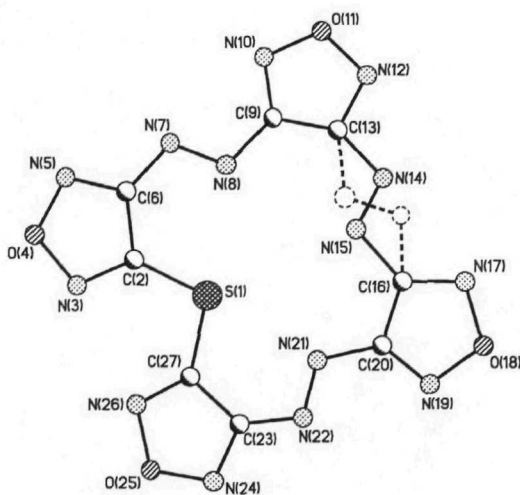
| | | | | | | | |
|---|--|----------|--------------------|--|---|----------|-----------|
| Название | 6,9,12,15-Тетраокса-2,3,5,7,14,16-гексааза-трицикло[11.3.0.0 ^{4,8}]-гексадека-1(16),2,4,7,13-пентаен | | | Название | 10,11,27,28-Тетраметил-6,9,12,15-октаокса-2,3,5,7,14,16-гексааза-пентацикло[11.3.0.0 ^{4,8}]-гексадека-1(16),2,4,7,13-декаен | | |
| Брутто-формула | $C_6H_4N_6O_4$ | М.в. | 224.14 | Брутто-формула | $C_{16}H_{16}N_{12}O_8$ | М.в. | 504.41 |
| Пространственная группа | | | P2 ₁ /c | Пространственная группа | | | P2(1)/c |
| <i>a</i> | 20.528(7) | <i>b</i> | 11.794(4) | <i>c</i> | 7.187(2) | <i>a</i> | 11.009(4) |
| Плотность, г/см ³ | | | 1.713 | Плотность, г/см ³ | | | 1.515 |
|  | | | |  | | | |

| | | | |
|------------------------------|--|---------------------|--------|
| Название | Тетраakisфуранано-[3,4-b; 3',4'-f; 3'',4''-j; 3''',4'''-n]-[1,4,5,8,9,12, 13]-оксагексаазаациклопентадец | | |
| Брутто-формула | C ₈ N ₁₄ O ₅ | М.в. | 372.22 |
| Пространственная группа | | P2(1)2(1)2(1) | |
| <i>a</i> 10.188(12) | <i>b</i> 10.624(12) | <i>c</i> 12.277(13) | |
| Плотность, г/см ³ | | 1.860 | |



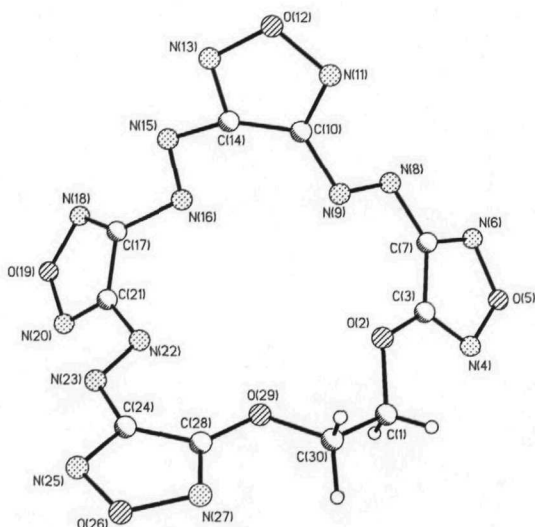
| | | | |
|--|-------------------|--------------------|--------|
| Название | | | |
| Брутто-формула | $C_{10}H_8N_8O_4$ | М.в. | 304.24 |
| Пространственная группа | | P-1 | |
| <i>a</i> 6.517(3) | <i>b</i> 9.323(5) | <i>c</i> 10.203(5) | |
| Плотность, г/см ³ | | 1.697 | |
|  | | | |

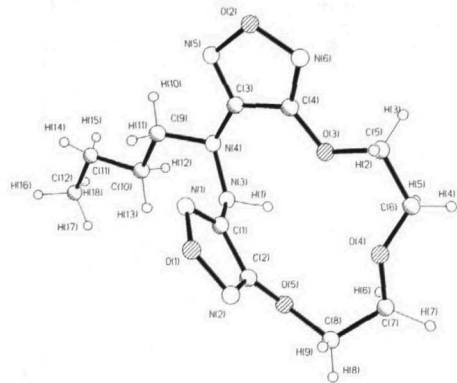
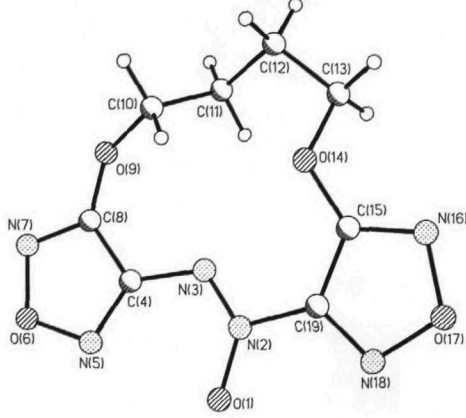
| | | | |
|------------------------------|--------------------|--------------------|--------|
| Название | | | |
| Брутто-формула | $C_8N_{14}O_4S_1$ | М.в. | 388.28 |
| Пространственная группа | | P2(1)/c | |
| <i>a</i> 9.486(4) | <i>b</i> 12.167(5) | <i>c</i> 12.059(6) | |
| Плотность, г/см ³ | | 1.860 | |



ORTEP diagram of the C₈N₁₄O₄S₁ derivative structure. The molecule is a cage-like structure with eight nitrogen atoms (N1-N8) and four oxygen atoms (O1-O4) bridging the nitrogen atoms, with a sulfur atom (S1) also present. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

| | | | |
|------------------------------|----------------------|----------|-----------|
| Название | | | |
| Брутто-формула | $C_{10}H_4N_{14}O_6$ | М.в. | 416.27 |
| Пространственная группа | | Aba2 | |
| <i>a</i> | 25.549(3) | <i>b</i> | 20.022(3) |
| <i>c</i> | 6.3328(8) | | |
| Плотность, г/см ³ | | 1.707 | |



| | | | | | | | |
|---|----------------------|------|-----------|--|----------------|------|--------|
| Название | | | | Название | | | |
| Брутто-формула | $C_{12}H_{18}N_6O_5$ | М.в. | 326.3 | Брутто-формула | $C_8H_8N_6O_5$ | М.в. | 268.19 |
| Пространственная группа | | | $P2_1/c$ | Пространственная группа | | | |
| a | 11,024(2) | b | 12,176(2) | c | | | |
| Плотность, г/см ³ | | | 1.39 | Плотность, г/см ³ | | | |
|  | | | |  | | | |

Проведенное нами изучение кристаллизации различных производных фуразана показало, что многие соединения образуют правильные кристаллы. Это способствовало тому, что более 50 монокристаллов было подвергнуто рентгено-структурному исследованию (см. таблицу 13). Координаты атомов и термические параметры, а также длины связей и углы депонированы в Кембриджском Банке Структурных Данных (КБСД). На рисунке 12 представлены типичные для фуразанов длины связей и углы.

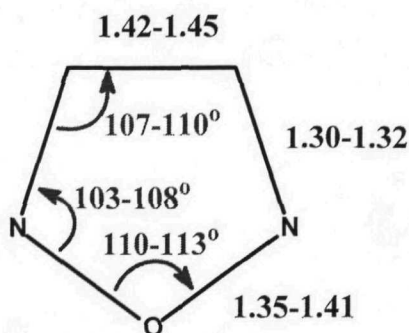


Рис. 12. Типичные длины связей (в Å) и углы (°) для фуразанового цикла.

По данным рентгено-структурного исследования, гетероциклический цикл плоский и, независимо от заместителей, необычно симметричный. На основании длин связей можно заключить, что порядок C-N π -связей понижен и составляет 70-80%, а для N-O связей - лишь 40-50%. Т.е. имеется четкая локализация π -электронов на фрагменте N=C-C=N. При смене заместителей геометрия фрагмента N=C-C=N меняется лишь незначительно. Наиболее чувствительны к влиянию заместителей N-O связи.

Ранее [262] на одном примере было подмечено, что различный характер заместителей при фуразановом цикле приводит к разнице в длинах связей N-O; со стороны донорного заместителя связь удлиняется, а со стороны акцепторного укорачивается. Эта тенденция нами была подтверждена на большом количестве примеров. Причем оказалось, что она справедлива и в том случае, когда при фуразановом цикле имеется два электроноакцепторных заместителя разной силы (т.е. характеризующиеся различными величинами σ констант Гамета). Длина той связи N-O больше, которая ближе к более донорному (в относительных величинах) заместителю. С увеличением различия электронного эффекта заместителей разность между длинами связей N-O в фуразановом цикле возрастает.

Таким образом, производные фуразана, включающие разнообразное сочетание заместителей, исследованы одновременно несколькими спектральными методами. Это позволило однозначно доказать строение всех синтезированных соединений. Накопленный материал является надежной основой для облегчения идентификации производных фуразана при дальнейших исследованиях.

V. 1. Энергоемкие вещества.

Существовавшие ранее трудности синтеза производных фуразана препятствовали практическому внедрению веществ, обладающих полезными свойствами. Наши исследования позволили решить многие из имевшихся вопросов. Значительная часть наших исследований была направлена на разработку методов синтеза веществ, содержащих эксплозифорные группы, или предшествующие им группы. В частности, это позволило разработать эффективные способы синтеза большого количества нитрофуранов.

Первая информация о нитрофуранах, как перспективных энергоемких веществах, была опубликована в общедоступной литературе американскими исследователями в 1968 году [65]. В последующие годы работы, по созданию энергоемких соединений включающих фуразановый цикл, развивались как в США, так и в России, Китае, Франции, и Германии. Интерес к такому использованию производным фуразана не ослабевает и в наши дни.

В чем же привлекательность фуразанового цикла, как структурного фрагмента энергоемких соединений? *Во-первых*, ароматический характер этого гетероцикла обеспечивает повышенную термическую стабильность его производным, а планарность цикла обеспечивает им повышенную плотность. *Во-вторых*, в противоположность другим гетероциклам, в контур которых включен кислород, фуразан содержит «рабочий» атом кислорода, т.е. не связанный с углеродом или водородом и, поэтому, способный окислять эти атомы при горении или взрывчатом разложении соединения. *В-третьих*, уже сам цикл включает 41% азота, а его производные, несущие азотсодержащие заместители, имеют до 75% азота. И, *наконец*, представленные на Рис. 13 данные по теплотам образования четырех изомерных оксадиазолов, таких как 3,4-динитрофуразан (1), 3,5-динитро-1,2,4-оксадиазол (2), 2,5-динитро-1,3,4-оксадиазол (3) и 4,5-динитро-1,2,3-оксадиазол (4) ясно демонстрируют преимущества фуразанового производного в этом ряду. Действительно, представленные на рис. 1 соединения имеют аналогичное количество и тип гетероатомов (брутто-формула: $C_2N_4O_5$), однако энергетический потенциал соединения 1 наиболее высок.

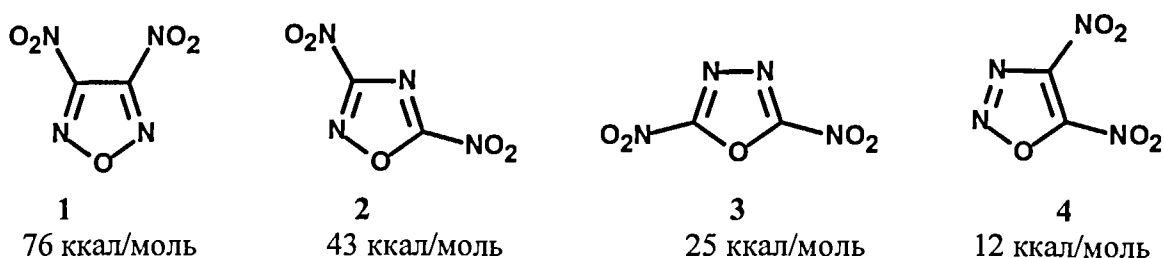


Рис. 13. Теплоты образования (в газовой фазе) изомерных динитро-оксадиазолов.

Нами разработано несколько подходов к синтезу целевых соединений. Отметим, что эти подходы, как правило, базируются на тех реакциях, которые обсуждались в предыдущих главах. Получение тех или иных продуктов достигается комбинированием разработанных реакций. Приведем несколько примеров. Так, например, синтез динитробифуразана, ранее получали в семь стадий (на что требовалось несколько дней) с суммарным выходом менее 0.5%. Используя наши разработки стало возможным получение этого вещества в две стадии (за один день, см. схемы 30, 31 и 82) с выходом около 25%.

Комбинация нескольких последовательных реакций селективного окисления аминогрупп при фуразановом цикле позволила получить из диаминофуразана соединение, включающее четыре фуразановых цикла (Схема 180). Это соединение является термостойким взрывчатым веществом. Его отличительной особенностью является отсутствие нитрогрупп (присутствующих во всех традиционных мощных взрывчатых веществах).

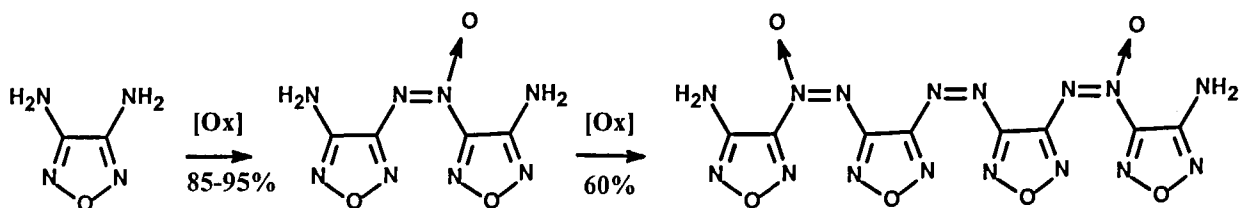


Схема 180. Синтез 4,4'-бис-[4-аминофуразан-3-ил-N(O)N-азокси]-3,3'-азофуразана.

Схема 181 иллюстрирует применение более разнообразного комплекса реакций. Здесь, помимо разработки синтеза исходного соединения, применена комбинация реакций литиирования, силилирования и нитрования. Целевой продукт был получен с выходом 23%. Этот метод более эффективен, чем предложенный китайскими химиками [263].

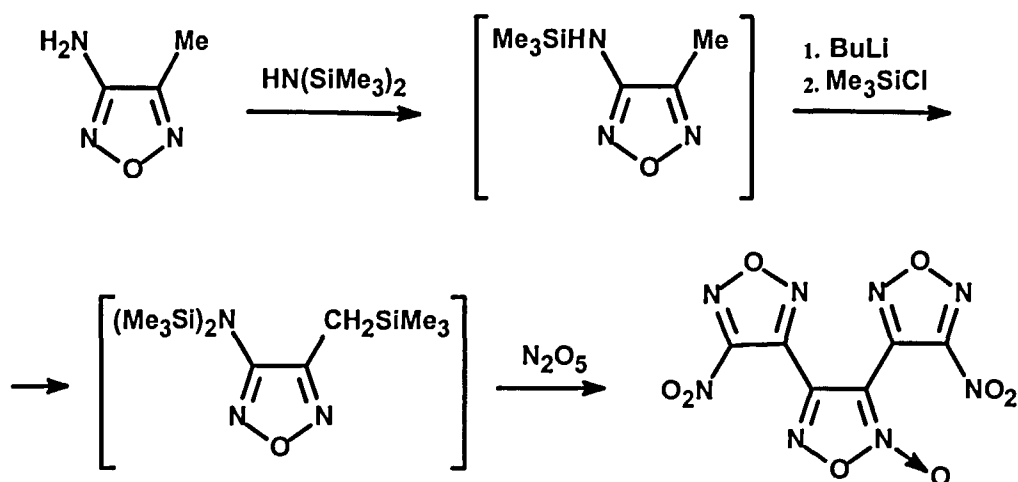
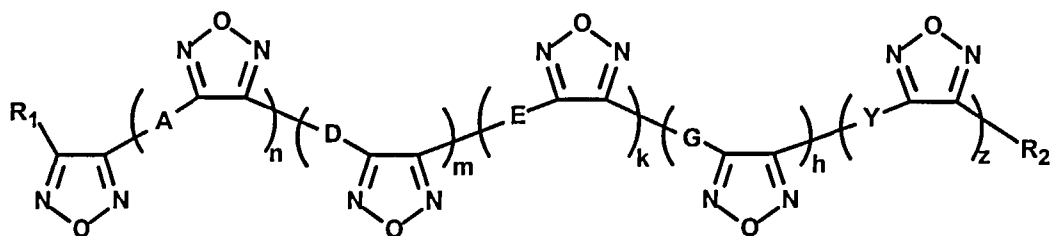


Схема 181. “Оне-пот” синтез 3,4-бис(3-нитрофуразап-4-ил)фуроксана.

Селективное проведение той или иной реакции, а, как правило, нескольких последовательных реакций, позволило синтезировать большой круг энергоемких соединений, которые по структурным признакам можно разбить на две группы.

Первая - линейные мономеры и олигомеры (Рис. 14) с концевыми amino-, нитро-, азидо-, гидрокси- и др. группами, содержащие, в качестве мостиковых, преимущественно азо-, азокси- и оксо-связки



где R_1 и R_2 могут быть NH_2 , $NHOH$, OH , N_3 , NO_2 , $N(NO_2)R_3$ и др.;
 $n, m, k, h, z = 0, 1, 2$;
 $A = NR_3$; $D = -O-$; $E = -N(O)_n=N-$; $G = -N=NN(R_3)-$; $Y = -N(R_3)CHR_4N(R_3)-$

Рис. 14. Энергоемкие линейные производные фуразана.

Вторая — фуразаны, аннелированные с пяти-, шести- и семи-членными гетероциклами (Рис. 15), так же как различные макроциклы, включающие фуразановый цикл, в качестве структурного фрагмента

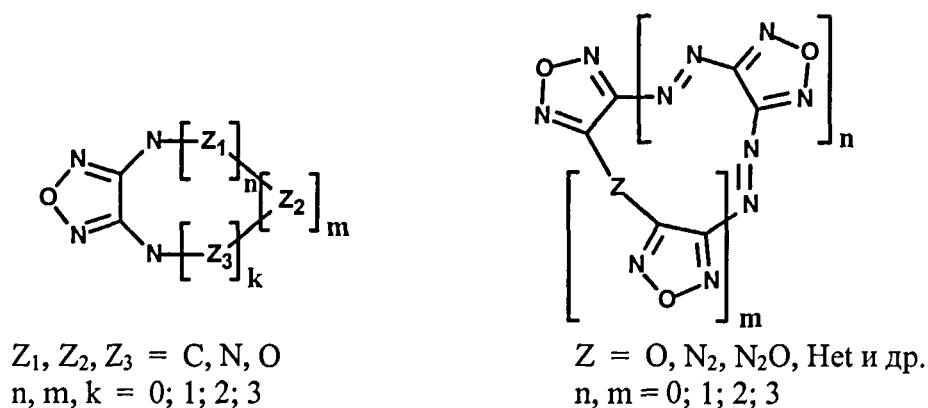


Рис. 15. Энергоемкие циклические производные фуразана.

Представленные в предыдущих главах разработки легли в основу создания эффективных методов получения как ранее известных, так и новых энергоемких соединений. Необходимо отметить, что для пяти веществ процессы синтеза были доведены до пилотных установок.

Полученные соединения обладают крайне разнообразными физико-химическими и энергетическими свойствам. Отметим, что такие физико-химические характеристики, как температура плавления и плотность во многом определяют способ использования соединения.

Рис. 16 демонстрирует широту покрываемых температур плавления веществ, полученных лишь на основе одного исходного соединения - диаминофуразана. Необходимо особо отметить высокую термическую стабильность, присущую производным фуразана. Например, 3,4-динитрофуразан перегоняется при атмосферном давлении без разложения, первые признаки деструкции (по данным ДТА) фиксируются лишь при температуре выше 220°C. Высокая термическая стабильность способствует тому, что при горении эти соединения разлагаются при повышенных температурах, реализующихся в газовой зоне. Лимитирующие стадии распада соединений, не несущих активных заместителей, и соединений, включающих, например, нитрогруппы, различны. Это отражается на их способности реализовать при горении запасенную в них энергию. Скорость горения ряда нитропроизводных фуразана сравнима со скоростью горения гексогена и октогена, а для некоторых соединений даже выше [264].

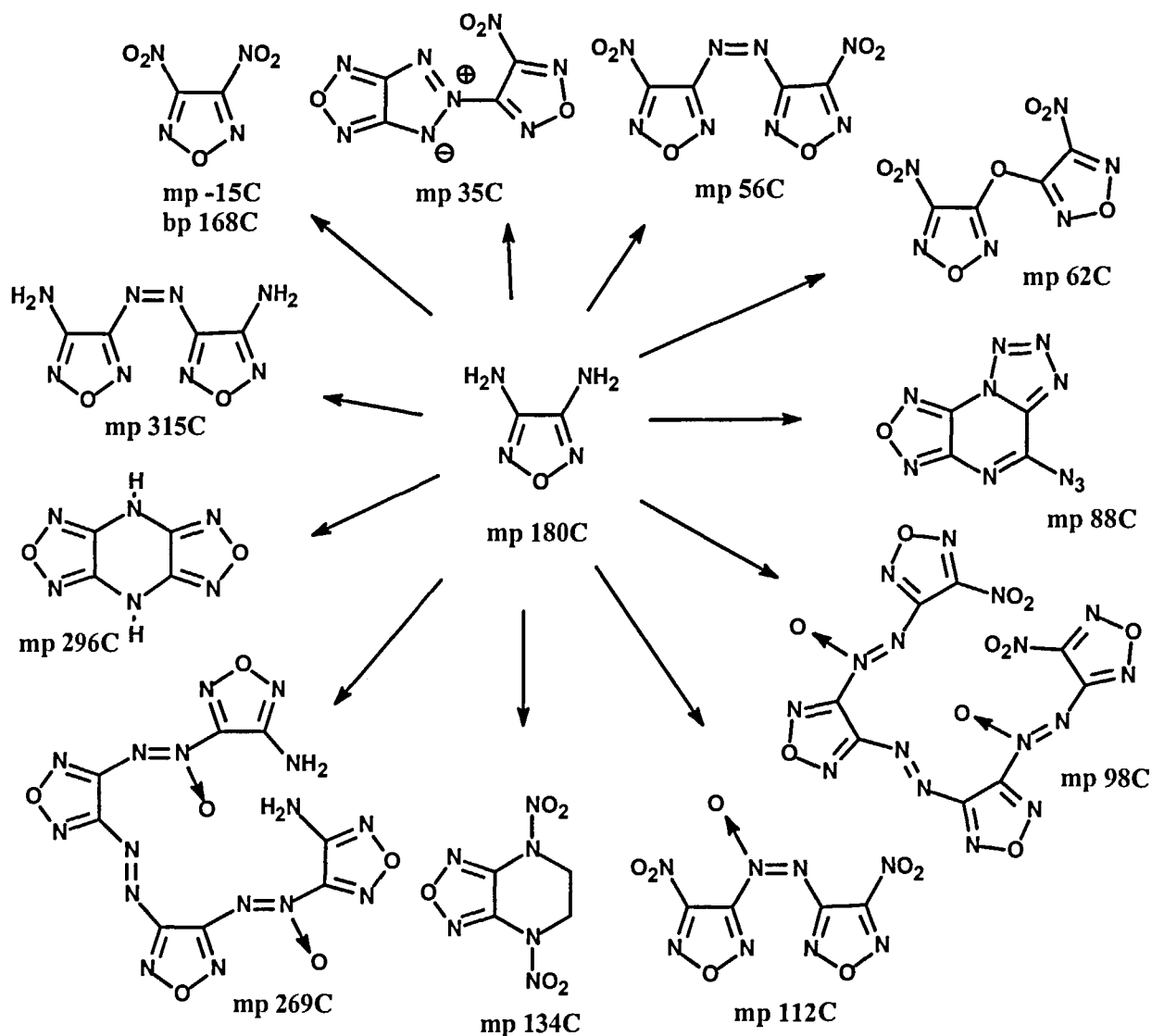


Рис. 16. Температуры плавления некоторых энергоемких производных фуразана.

На общем фоне высоких плотностей, присущих этому классу соединений, необходимо отметить, что даже жидкие соединения обладают прекрасными показателями. Так, левое верхнее соединение на Рис. 17 имеет рекордную для жидкого C, N, O содержащего соединения величину. К примеру, плотность нитроглицерина, $C_3H_6N_3O_9$, - 1.59 г/см^3 , а тетранитрометана, $C_1N_4O_8$, - 1.64 г/см^3 .

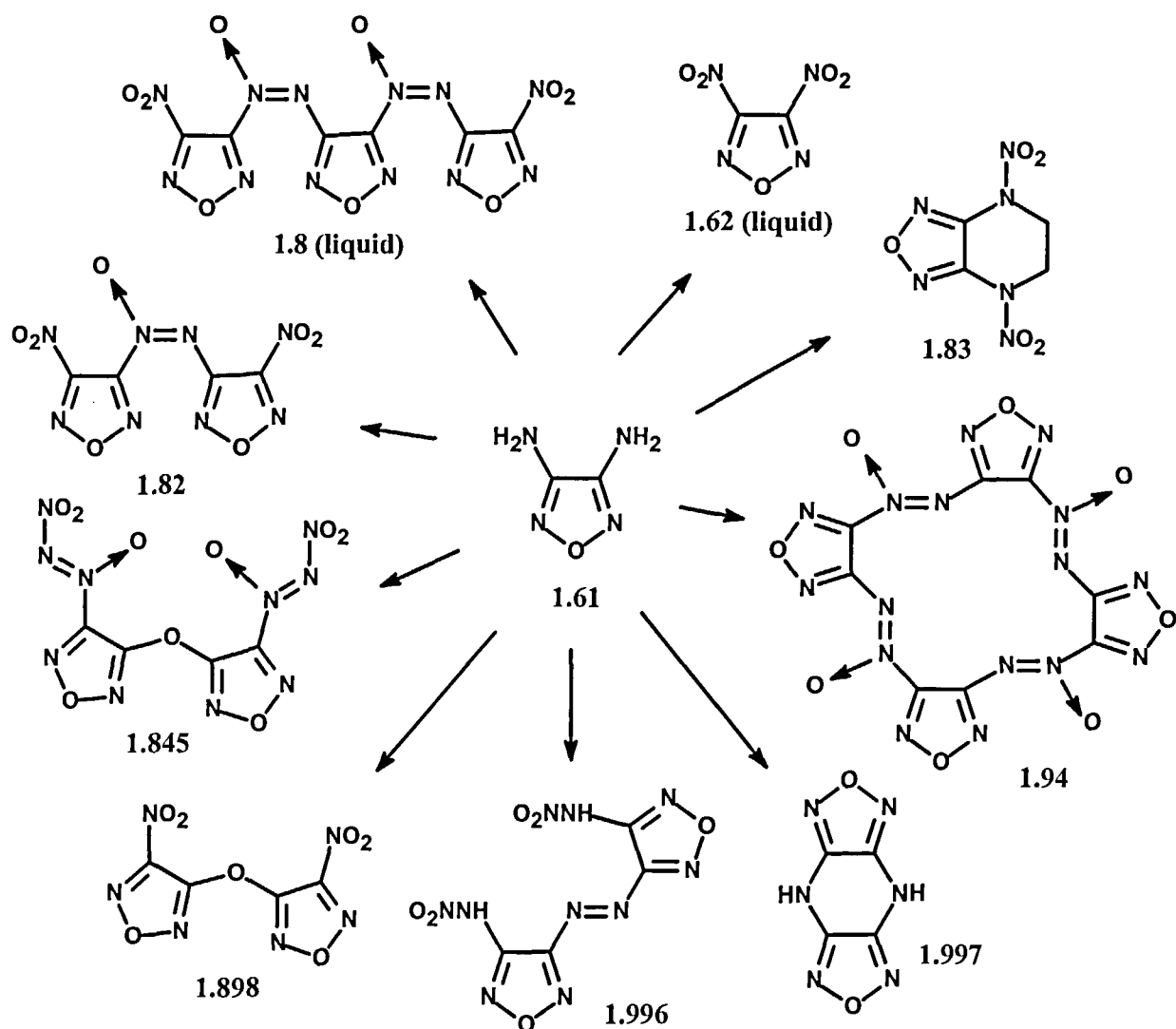


Рис. 17. Плотности некоторых производных (г/см³).

Рис. 17 наглядно демонстрирует, что замена аминогрупп в исходном ДАФ на любые более акцепторные заместители, или же “встраивание” его в аннелированные полициклические структуры приводит к повышению плотности образующейся молекулы.

Как уже отмечалось, фуразаны являются эндотермичными соединениями, со значительным запасом энергии. Крайне интересен высокий вклад азофуразанового фрагмента в общее теплосодержание (Рис. 18). Как видно из диаграммы, накопление в молекуле этих фрагментов, несмотря на снижение кислородного баланса, ведет к неуклонному накоплению энергии в молекуле.

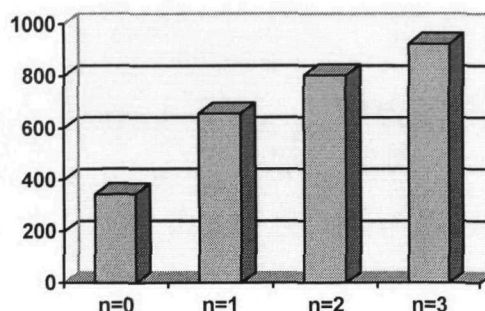
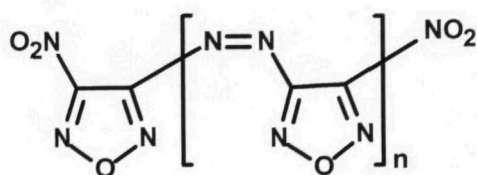
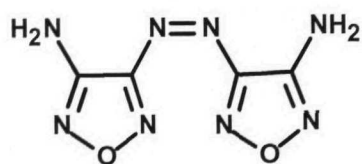
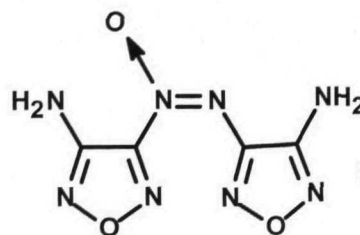


Рис. 18. Теплота образования ΔH_f (ккал/кг) динитро-производных олиго-азофуранов

Даже амины, включающие этот фрагмент, обладают прекрасными эксплуатационными свойствами. Так, диаминоазо- и азоксифураны являются интересными термостойкими, безопасными взрывчатыми веществами (Рис. 19). В настоящее время американские исследователи рассматривают их как некую альтернативу триаминотринитробензолу (ТАТБ).



$C_4H_4N_8O_2$
 Т.пл. = 315°C
 $\Delta H_f(\text{эксп.}) = 128$ ккал/мол
 $d_{x-\text{газ}} = 1,728$ г/см³
 $D_{1.6} = 7.42$ км/сек
 $H_{50} > 320$ см (2.5кг)



$C_4H_4N_8O_3$
 Т.пл. = 249°C
 $\Delta H_f(\text{эксп.}) = 106$ ккал/мол
 $d_{x-\text{газ}} = 1,747$ г/см³
 $D_{1.69(\text{эксп.})} = 8.02$ км/сек
 $H_{50} > 320$ см (2.5кг)

Рис. 19. Характеристики диаминоазо- и азоксифуранов.

Амины, полученные на базе более длинных полиазо- и азоксифуранов обладают более высокими характеристиками.

Наличие в молекуле азо- и азоксигрупп приводит к повышению температуры горения производных фурана. Для этих производных характерны и более высокие скорости горения. Это обусловлено тем, что эти высоко эндотермичные соединения успевают выделить при горении запасенную в них энергию. Например, для

диаминоазофуразана температура во фронте пламени составляет около 3000°C, а для динитроазофуразана - ~4450°C. Динитроазо- и азоксифуразаны предложены в качестве компонентов высокоимпульсных ракетных топлив.

Хотелось бы обратить особое внимание на тот факт, что различные свойства могут быть достигнуты не только синтезом соединений имеющих разный элементный состав, но и получением изомеров, имеющих одинаковые брутто-формулы (Рис. 20). Поскольку эти соединения обладают разной способностью к возгонке и термической стабильностью, реализация запасенной энергии может проходить в разных зонах горения.

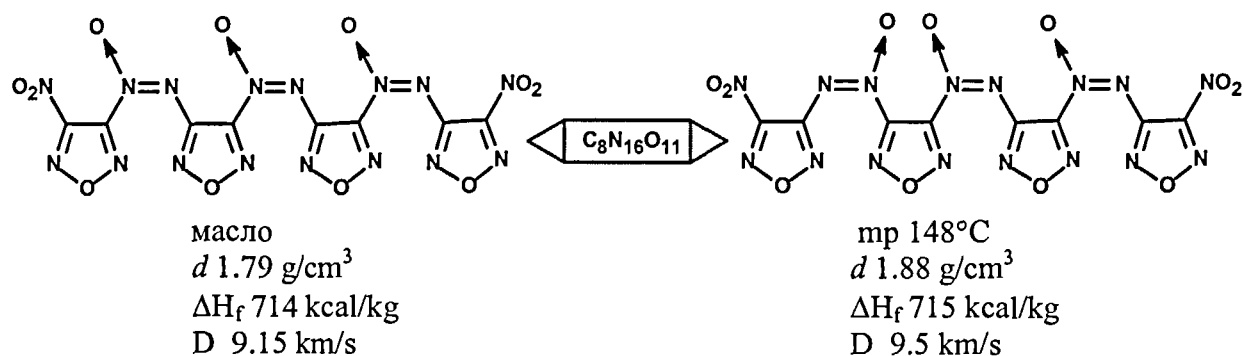


Рис. 20. Выборочные свойства двух пар изомеров.

Большинство полученных соединений довольно инертны - являются нейтральными (не проявляют кислых или основных свойств) соединениями, химически не активны по отношению к обычным компонентам. Они хорошо совмещаются между собой, штатными ВВ, НЦ, НГ и др.. Некоторые производные обладают пластифицирующей способностью для полимеров.

Возможности практического использования энергоемких производных фуразана крайне широки. В последние годы активно ищутся возможности получения на базе фуразанов компонентов для газогенерирующих составов. Использование газогенерирующих составов в автомобильных «подушках безопасности» делает это направление исследований крайне актуальным.

В заключении отметим, что доступность ряда производных фуразана, служащих «строительными блоками» открывает широкие возможности для их активного использования в синтезе энергоемких производных. Реакции последующей модификации этих блоков не сложны в осуществлении, реагенты доступны и недороги. В настоящее время уже выявлены основные пути, позволяющие на их основе получать разнообразные энергоемкие соединения, отличающиеся как по энергетическим параметрам и кислородному балансу (от окислителей до горючих), так и по физико-химическим

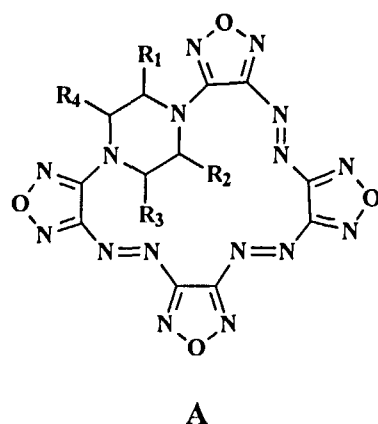
показателям (т.пл., плотность, стойкость, растворимость и т.д.). Большое количество синтезированных соединений состоит только из С, N и О атомов, и не содержит атомов *водорода*. Высокая плотность и положительная теплота образования, в сочетании с хорошим кислородным балансом и большим содержанием азота, характерные для производных фуразана, позволяют создавать вещества с привлекательным комплексом прикладных свойств.

V. 2. Биологически активные вещества.

Разработанные методы позволили сделать доступными «строительные блоки», которые ранее использовались при синтезе привлекательных биологически активных веществ, сделав, тем самым, перспективы их внедрения реальностью.

По данным первичных биологических испытаний, среди различных групп синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие специфической активностью.

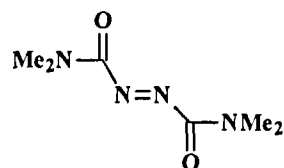
Так, ряд линейных и макроциклических азофуразанов, по данным Биофака МГУ, оказывают ингибирующее действие на базальную и NO-зависимую активность гуанилатциклазы. Наиболее интересными оказались производные новой гетероциклической системы - тетрафуразано[3,4-b:3',4'-f:3'',4''-j:3''',4'''-n][1,4,5,8,9,12,13,16]-октааза-бицикло[14.2.2]-эйкоза-4,8,12-триена общей формулы (А):



Гуанилатциклаза [КФ 4.6.1.2.; гуанозин-5'-трифосфат-пирофосфат-лиаза (циклизующая); ГЦ] является ферментом, катализирующим биосинтез гуанозин-3',5'-циклофосфата (цГМФ) - универсального регулятора внутриклеточного метаболизма [265]. ГЦ существует в двух формах - мембранной и растворимой (рГЦ) и играет ключевую роль в регуляции таких физиологических процессов, как сокращение и расслабление гладких

мышц кровеносных сосудов и агрегация тромбоцитов. Основным эндогенным активатором рГЦ является оксид азота, который в результате взаимодействия с атомом железа гема, входящего в состав фермента, образует комплекс нитрозил-гем.

В настоящее время для изучения возможного участия рГЦ в различных физиологических процессах, применяют различные ингибиторы данного фермента. Одним из таких ингибиторов, близким к соединениям общей формулы (А) по действию и структуре, является бис(Ν,Ν-диметиламид) азодикарбоновой кислоты (*диамид*):



диамид

Соединения А являются более эффективными ингибиторами базальной активности рГЦ, чем *диамид*. Так, соединение А1 ($R_1, R_2, R_3, R_4 = H$) в концентрации 0,1 мМ ингибирует рГЦ на 46%, тогда как *диамид* ингибирует базальную активность фермента на 50% в концентрации 0,48 мМ в отсутствие дитиотреитола. В присутствии дитиотреитола *диамид* ингибирует базальную активность рГЦ на 54% в концентрации 20 мМ, а соединение А1 в концентрации 0,1 мМ ингибирует рГЦ на 40%. То есть, ингибирующее действие предлагаемых соединений А является высокоспецифичным - оно практически не зависит от содержания тиолов в среде инкубации. Кроме этого, макроциклы А оказывают выраженное ингибирующее действие на гем-независимую стимуляцию рГЦ под действием протопорфирина IX и ионов Mn^{2+} , и практически не влияют на гем-зависимую NO-опосредованную стимуляцию под действием нитропрусида натрия.

2-Алкил-1,2,5-оксадиазол-оны-3 (см. схему 158) являются новым классом веществ, проявляющих ноотропную активность (данные ИОС Латвийской ССР). Первичные испытания дают основание полагать, что более широкомасштабные исследования в этом направлении позволят найти оптимальное сочетание заместителей, обеспечивающего наивысшую активность.

Цитотоксическая активность *in vivo* большой группы синтезированных производных фуразана (700 соединений) была изучена в Национальном Раковом Институте США по методике [266] на стандартной панели, состоящей из 60 линий опухолевых клеток человека в рамках Международной программы РОНЦ РАМН им. Н. Н. Блохина по изысканию новых эффективных противоопухолевых препаратов. Результаты

первичного скрининга показали, что различным производным фуразанового ряда присуща противораковая активность. Некоторые вещества обладают высокой избирательностью действия. В настоящее время ряд соединений проходит более детальное обследование.

Для всех нитро- и азоксифуразанов характерна высокая фунгицидная и бактерицидная активность.

Исследованиями, проведенными в НИИ Безопасности лекарственных средств, показано, что некоторые производные аминифуразанов обладают антигистаминной активностью.

Гербицидная активность присуща фуразапилмочевинам и некоторым феноксифуразанам.

Несмотря на то, что проведенные биологические исследования носят предварительный характер, очевидна целесообразность дальнейшей работы по выявлению веществ, обладающих высокой, специфической активностью.

VI. ВЫВОДЫ

1. В результате проведенного комплексного исследования решена крупная научно-прикладная проблема – создана химия функциональных производных фуразана, что предоставляет широчайшие возможности для практического использования разработанных методов и открывает перспективы получения новых материалов.
2. Предложена стратегия и тактика конструирования производных фуразана разной степени сложности, основанная на использовании «простейших» производных фуразана в качестве «строительных блоков». Разработаны реакции, позволяющие синтезировать и использовать эти «строительные блоки».
3. Проведено комплексное исследование превращения α -дикарбонильных соединений, их предшественников и аналогов в производные фуразана. В результате стал доступен ряд фуразанов, включающих такие функциональные группы, как amino-, метил-, ацил- и др.. Определены рациональные пути получения веществ, с требуемым сочетанием заместителей. Разработаны “one-pot” процессы конструирования «простейших» фуразанов, которые являются «строительными блоками» в целенаправленном синтезе более сложных производных этого класса.
4. Установлено, что наиболее эффективным способом вовлечения в реакции метильной группы при фуразановом цикле является ее первичное депротонирование. Впервые показано, что взаимодействие (Li-метилен)фуразанов с электрофильными реагентами (функционализированными алкилгалогенидами, эфирами, нитрилами, кетонами, а также азосоединениями и силилхлоридами), открывает широкие возможности для синтеза ранее недоступных производных фуразана, включающих функционализированные алкильные заместители.
5. Найдено, что ацетилфуразаны являются удобными синтонами для синтеза ранее неизвестных гетарилфуразанов. Ряд фуразанов, включающих моноциклические (имидазол, тиазол, пиразол и др.) и бициклические (аннелированные производные пиррола, имидазола, тиазола, пиразола и др.) гетарильные заместители, был сконструирован в результате реакций ацетильной группы.
6. Исследованы различные подходы к расширению ассортимента реакций, в которые могли бы вступать аминифуразаны, традиционно относящиеся к слабоосновным переакционноспособным аминам. С одной стороны, разработаны способы активирования (например, борилирование, силилирование, металлирование) аминогруппы, связанной с фуразановым циклом. Это впервые позволило в мягких

условиях превращать эту аминогруппу в уреидный и гуанидиновый фрагменты, алкиламино- и нитраминогруппы. С другой стороны, выявлены новые условия и реагенты, эффективные по отношению к аминифуразанам. Так, разработаны методы эффективного, селективного окисления аминифуразанов до соответствующих нитро-, нитрозо-, азокси- и азопроизводных. Разработан первый общий метод синтеза галоидфуразанов, основанный на оригинальной методологии неводного диазотирования аминифуразанов.

7. Впервые проведено систематическое изучение реакции нуклеофильного замещения в фуразановом ряду. Исследовано влияние уходящих (NO_2 , Hal , OR , SO_2R , NNO_2R) и активирующих (NO_2 , $\text{N}=\text{NR}$, $\text{N}(\text{O})=\text{NR}$, COR , Het) групп, природы нуклеофильного реагента и условий эксперимента на результат реакции. Изучена приоритетность замещения различных групп в соединениях, имеющих несколько потенциальных центров реагирования. Выявлен ряд новых необычных типов реакций. Так, впервые обнаружена способность диазеноксидной группировки подвергаться нуклеофильному замещению. Показано, что при промотировании слабыми основаниями в безводных условиях нитрофуразаны превращаются в производные дифуразанилового эфира. На основе реакций нуклеофильного замещения разработаны оригинальные методы превращения нитрофуразанов в гидроксифуразаны и дифуразаниловые эфиры, а также в хлор- и фторфуразаны.
8. При синтезе разнообразных производных фуразана впервые показана возможность и эффективность использования в качестве среды ионных жидкостей, являющихся негорючей и нелетучей альтернативой обычным растворителям. Это крайне актуально для повышения безопасности при синтезе энергоемких производных фуразана.
9. Впервые продемонстрирована возможность получения и перспективность использования в органическом синтезе гипервалентных производных иода, построенных на базе фуразанов. Так, обнаруженная способность фуразанилкарбоксилатов иодозобензола к декарбоксилированию с одновременным раскрытием гетероцикла и генерированием реакционно-способных диполей является новым типом реакций как для иодозокарбоксилатов, так и для азолов. Оригинальная методология использования этого превращения базируется на сочетании этого процесса с диполярным циклоприсоединением. Впервые обнаружено, что иодозилбензол является эффективным переносчиком нитрофуразаноокси-фрагмента в ряде реакций.

10. Предложена новая концепция синтеза хромофорных аналогов краун-эфиров, в основу которой положена реакция окислительной макроциклизации. Формирование макроцикла при этом осуществляется за счет образования связи между атомами азота (в виде азогруппы) сшивкой двух аминогрупп исходного бис(аминофуразанильного) предшественника при обработке одноэлектронными окислителями. Настоящая работа не имеет аналогий ни по типу получаемых структур, ни по методу формирования макроцикла.
11. Впервые проведено комплексное спектральное исследование производных фуразана. Полученные соединения охарактеризованы с помощью ^1H , ^{13}C , ^{19}F и ^{15}N ЯМР, ИКС, УФ и масс-спектрометрии. Более чем для 50 соединений проведены рентгеноструктурные исследования. Собрана обширная база данных спектральных характеристик большого ряда модельных и целевых производных фуразана, содержащих различное сочетание функциональных групп.
12. Разработанные подходы легли в основу создания эффективных методов получения ряда энергоемких соединений. Это позволило для пяти веществ довести процессы синтеза до пилотных установок. Синтезирован ряд новых энергоемких соединений, обладающих ценными в практическом отношении свойствами.
13. По данным первичных биологических испытаний, среди различных групп синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие специфической активностью.

VII. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определены в плавильном блоке “Gallenkamp”, Sanyo. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{14}N на естественном содержании изотопов получены на спектрометре “Bruker AM-300” с рабочими частотами 300.13, 75.7 и 21.5 МГц соответственно и “Bruker DRX-500” с рабочими частотами 500.13 и 125.7 МГц. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C приведены в шкале δ относительно растворителя, как внутреннего стандарта. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^{14}N приведены в шкале δ относительно нитрометана, как внешнего стандарта. Отнесения в спектрах ЯМР ^{13}C выполнены на основании двойного гетероядерного резонанса и селективного переноса поляризации с ядер водорода. КССВ $^1J_{^{15}\text{N},^{13}\text{C}}$ измерены с применением методики INEPT. Масс-спектры регистрировались на приборах “Finnigan MAT INCOS-50” и “Varian MAT CH-111” (ЭУ, 70 эВ). ИК спектры записывали на спектрометре “Specord IR-75” (для твердых веществ - таблетки с KBr, для жидких - в тонком слое). Контроль за ходом реакции и чистотой продуктов осуществляли методами ТСХ (на пластинках “Silufol UV-254”, пятна светятся в УФ).

Рентгеноструктурные данные получены при 110К на дифрактометрах SMART CCD 1000 и Siemens R3/PC. Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов. Неводородные атомы уточнены в анизотропном приближении. Атомы водорода выявлены в разностном синтезе электронной плотности и уточнены изотропно. Все кристаллоструктурные расчеты выполнены при помощи комплекса программ SHELXTL PLUS.

Внимание! Большинство нитро-, азо- и азоксифуразанов обладают взрывчатыми свойствами. Необходимо соблюдение мер предосторожности, рекомендуемых соответствующими инструкциями.

Ниже представлены типовые методики, используемые для получения рядов структурно схожих производных фуразана. Более подробная информация об осуществлении тех или иных реакций находится в оригинальных публикациях.

Синтез монозамещенных фуразанов (Типовая методика). К предварительно высушенному силикагелю (50 г, 300-500 меш) добавляют янтарный ангидрид (5 г, 0.05 моля) и абс. CH_2Cl_2 (~100 мл). Полученную смесь упаривают на ротационном испарителе до

образования сыпучего остатка. К полученному таким образом реагенту добавляют смесь глиоксима (4 г, 0.045 моля) и силикагеля (5 г, 300-500 меш). Смесь перемешивают на роторном испарителе (при атмосферном давлении) при подогреве масляной бани (температура бани $\sim 130^{\circ}\text{C}$). Продукт отгоняется в приемник, охлаждаемый смесью сухой лед/ CHCl_3 . Перегонка продукта при атмосферном давлении дает г (85%) фуразана, т.кип.

Аналогично получают другие легкокипящие монозамещенные производные фуразана. Фенил- и тиенилфуразаны получают при нагревании в сублиматоре смеси соответствующих глиоксимов с нанесенным на SiO_2 реагентом.

Синтез 3,4-диметилфуразана (Типовая методика). В литровую трехгорлую колбу, снабженную термометром, нисходящим холодильником и мощной механической мешалкой, помещают 300 г (2.5 моля) диметилглиоксима 2, 350 мл этиленгликоля, 5.6 г (0.1 моля) КОН и 6.52 г (0.02 моля) Cs_2CO_3 . Полученную густую массу быстро нагревают до температуры 110°C при энергичном перемешивании. Дальнейший нагрев осуществляют медленно, со скоростью $\sim 1^{\circ}\text{C}/\text{мин}$, постепенно образуется темный раствор. Когда температура превышает 160°C начинается отгонка продукта и выделяющейся в процессе реакции воды. После того, как будет собрано ~ 300 мл погона, куб охлаждают до $80-90^{\circ}\text{C}$ и добавляют в него еще 232 г (2 моля) диметилглиоксима. Следуя указанным выше рекомендациям отгоняют еще ~ 250 мл погона, куб охлаждают до $80-90^{\circ}\text{C}$, добавляют в него 200 мл воды и отгоняют остатки продукта в виде азеотропа с водой. К объединенным погонам добавляют 100 мл CH_2Cl_2 , промывают дважды 100 мл воды. Органический слой сушат над MgSO_4 , фильтруют через слой силикагеля, и CH_2Cl_2 упаривают на роторном испарителе при 20°C . Оставшееся масло перегоняют при атмосферном давлении. Получают 419 г (95%) соединения 1, т.кип. $156-158^{\circ}\text{C}$ (лит.⁷ т.кип. $159-161^{\circ}\text{C}$).

Аналогично получают другие метилфуразаны.

Синтез 3-метил-4-хлорметилфуразана (Типовая методика). К раствору метилхлорметилглиоксима (68 г, 0.45 моля) в смеси CH_2Cl_2 (300 мл) и диметилформамида (40 мл) при перемешивании и температуре 5°C (охлаждение водой со льдом) прикапывают хлористый тионил (45 мл, 0.59 моля) в течение 2 ч. Образовавшийся раствор оставляю на ночь, а затем кипятили с обратным холодильником 1 ч. После охлаждения раствор промывают водой (2×200 мл), 5%-ным раствором бикарбоната натрия (2×150 мл), водой (2×200 мл) и сушат MgSO_4 . Раствор фильтровали через силикагель и упаривают. Получают

33 г (55%) масла, являющегося сильным лакриматором. Т.кип. 178-181°C. Спектральные характеристики соответствуют литературным.

Аналогично получают другие 3-(галоидметил)-4-R-фуразаны.

Синтез этилового эфира 3-метилфуразанкарбоновой кислоты (Типовая методика). К суспензии этилового эфира 2,3-дигидроксимипобутановой кислоты (39 г, 0.22 моля) в хлороформе (100 мл) добавляют ДМФА (5 мл) и прикапывают хлористый тионил (12 мл) при температуре -2-0°C. Полученный раствор перемешивают при 0°C 6 часов, а затем 24 часа при 20°C. Реакционную массу выливают в лед, органический слой отделяют, промывают водой, 2%-ным раствором соды и высушивают MgSO_4 . После удаления растворителя оставшееся масло перегоняют, собирая фракцию с т.кип. 85-86°C/10мм.рт.ст. Получают 24.7 г (72%).

Аналогично получают другие эфиры фуразанкарбоновых кислот.

“One-pot” способ синтеза 3-алкил-4-аминофуразанов. Типовая методика. К охлажденному до 10°C раствору NaOH (35.6 г, 0.89 моля) в воде (300 мл) прибавляют свежеперегнанный ацетоуксусный эфир (100 мл, 0.78 моля) и перемешивают полученную эмульсию 12 ч. К образовавшемуся гомогенному раствору присыпают NaNO_2 (58.7 г, 0.85 моля) и после его растворения и охлаждения до 10°C медленно прикапывали 20%-ную хлорную кислоту (1.74 моля), так чтобы температура не поднималась выше 15°C. По окончании прибавления реакционной смеси при перемешивании дают нагреться до комнатной температуры и оставляют на ночь. Затем добавляют 1 г NaOH и при энергичном перемешивании прикапывают раствор $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (166 г, 2.4 молей) в воде (300 мл). После того, как половина раствора гидроксиламина была добавлена, из второй капельной воронки одновременно начинают прикапывать раствор NaOH (108 г, 2.7 моля) в воде (200 мл), следя за тем, чтобы температура не поднималась выше 30°C. Затем смесь за 1,5-2 ч нагревают до 95°C и добавляют к ней в один прием мочевины (40 г, 0.67 моля). Полученную реакционную смесь кипятят с обратным холодильником 3 ч, охлаждают и экстрагируют CH_2Cl_2 (5×200 мл). Объединенные экстракты промывают водой (2×200 мл), 5%-ным раствором соды (200 мл), водой (200 мл) и сушат MgSO_4 . После удаления растворителя остаток перекристаллизовывают из смеси CHCl_3 /петролейный эфир (3/1). Получают 39 г (51%) бесцветных мелких кристаллов 3-амино-4-метилфуразана (1a), т.пл. 72.8-73.8°C.

Аналогично получают другие алкиламинофуразаны.

Синтеза 3-амино-4-(4-фторфенил)фуразана. Типовая методика. К охлажденному до 0°C раствору NaOH (4,4 г, 0.11 моля) в воде (50 мл) прибавляют метил 4-фторбензоилацетат (19,6 г, 0.1 моля) и перемешивают полученную смесь 12 ч. Затем присыпают NaNO₂ (8,3 г, 0.12 моля) и при температуре ≤10°C медленно прикапывали 20%-ную хлорную кислоту (0.23 моля). По окончании прибавления кислоты реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры и оставляют на ночь. Затем при энергичном перемешивании прикапывают раствор солянокислого гидроксилamina (27,8 г, 0.4 моля) в воде (50 мл). После того, как половина раствора гидроксилamina была добавлена, из второй капельной воронки одновременно начинают прикапывать раствор NaOH (18 г, 0.45 моля) в воде (40 мл), следя за тем, чтобы температура не поднималась выше 30°C. Затем смесь за 1,5-2 ч нагревают до 95°C и добавляют к ней в один прием мочевины (6 г, 0.1 моля). Полученную реакционную смесь кипятят с обратным холодильником 3 ч, охлаждают, отфильтровывают продукт и промывают водой. После высушивания его перекристаллизовывают из смеси CHCl₃/петролейный эфир (1/1), что дает белоснежный мелкокристаллический продукт. ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3448, 3324, 3248, 1632, 1612, 1576, 1536, 1488, 1396, 1312, 1248, 1164, 1104, 1056, 984, 884, 848. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, δ): 6.22 (2H, уш.с., NH₂), 7.37 (2H, т, J = 8.7 Гц, CH=CF), 7.82 (2H, дд, J = 5.5 Гц, CH-C-Het). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆, δ): 116.2 (д, J = 21.6 Гц, CH=CF), 122.1 (д, J = 2.6 Гц, C_i), 130.2 (д, J = 8.6 Гц, CH-C-Het), 146.2 (C-Ar), 155.3 (C-NH₂), 163.3 (д, J = 246.7 Гц, C-F). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-*d*₆, δ): -109.5. Найдено (%): C, 53.66; H, 3.43; N, 23.41. C₈H₆F₁N₃O₁ (179.15). Вычислено (%): C, 53.63; H, 3.38; N, 23.45.

Аналогично получают другие АФ.

3-Метил-4-пентилфуразана. Типовая методика. В трехгорлую колбу емкостью 250 мл, снабженную термометром и двумя капельными воронками с байпасами, содержащую 3,4-диметилфуразан (0,34 г, 3,47 ммоль) в абс. ТГФ (150 мл), при перемешивании и температуре -55°C в статической атмосфере аргона добавляют по каплям раствор бутиллития (0,22 г, 3,47 ммоль, 0.0255г/мл) в пентане. Реакционную смесь ярко-желтого цвета перемешивают 20 минут при -55 °С, после чего быстро прибавляют раствор n-бутилхлорида (0,34 г, 3,67 ммоль) в абс. ТГФ (30 мл). Перемешивают 30 минут при -55°C. Затем охлаждение убирают и дают реакционной массе нагреться до комнатной температуры, и перемешивают еще в течение 1 часа. Нейтрализуют реакционную массу 10 мл насыщенного водного раствора NH₄Cl и упаривают на роторном испарителе до объема 20-30 мл. К остатку добавляют 100 мл воды и экстрагируют CH₂Cl₂ (3×30 мл). Экстракт

сушат над MgSO_4 , фильтруют через слой силикагеля и упаривают растворитель. Колоночная хроматография (SiO_2 40/100, элюент CH_2Cl_2 /пентан в соотношении 1 : 1) дает 0,5 г (94%) жидкого продукта, $n_D^{20} = 1.499$, R_f 0.6 (CH_2Cl_2). Масс-спектр: m/z 154 [M^+], 122 [$\text{M}^+ - \text{NO} - \text{H}_2$], 107, 98, 84. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.95 (t, 3H, $\text{CH}_3(8)$), 1.3-1.5 (m, 4H, $\text{CH}_2(6,7)$), 1.68 (m, 2H, $\text{CH}_2(5)$), 2.32 (s, 3H, $\text{CH}_3(1)$), 2.54 (t, 2H, $\text{CH}_2(4)$). Спектр ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 154.2 (C=N), 153.6 (C=N), 31.1 (C4), 27.1 (C5), 23.0 (C6), 22.1 (C7), 14.0 (C8), 7.9 (C1). Найдено (%): C, 62.34; H, 9.18; N, 18.14. $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (154.21). Вычислено (%): C, 62.31; H, 9.15; N, 18.17.

1,2-Бис(3-метилфуразан-4-ил)-этан-1-он. Типовая методика. Аналогично предыдущему опыту, литируют 3,4-диметилфуразан (1,53 г, 0,0156 моль) в абс. ТГФ (100 мл), при перемешивании и температуре -55°C в атмосфере аргона добавляют по каплям раствор 1,0 г (0,0156 моль, 0,0224 г/мл) бутиллития в пентане. Ярко-желтый раствор перемешивают 20 минут при -55°C , после чего быстро прибавляют раствор 2,43 г (0,0156 моль) этилового эфира 3-метилфуразанкарбоновой кислоты в 10 мл абс. ТГФ. Перемешивают 30 минут при -55°C . Охлаждение убирают, доводят температуру смеси до комнатной и перемешивают еще в течение 1 часа. Затем подкисляют 20%-ной соляной кислотой до pH ~2, перемешивают 10 часов и упаривают при пониженном давлении до объема 15-20 мл. К остатку добавляют 80 мл CH_2Cl_2 , дважды промывают 30 мл воды и сушат над MgSO_4 , фильтруют через слой SiO_2 , упаривают растворитель. Продукт очищают препаративной хроматографией (SiO_2 40/100, элюент CHCl_3 : пентан в соотношении 1:1). Получают 1.68 г (52%) маслообразного продукта, $n_D^{20} = 1.491$; $R_f = 0.6$. Масс-спектр: m/z 208 [M^+], 180, 151, 137, 125, 110, 97. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 2970, 2940, 1740, 1470, 1400, 1335, 1225, 1050, 920, 900. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.32 (s, 3H, Me), 2.54 (s, 3H, Me), 4.62 (s, 2H, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 185.8 (C5), 150.5 (C2), 150.4 (C6), 149.7 (C7), 147.1 (C3), 34.6 (C4), 8.2, 7.3. Найдено (%): C, 46.20; H, 3.89; N, 26.84. $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3$ (208.18). Вычислено (%): C, 46.16; H, 3.87; N, 26.91.

3-Метил-4-[(триметилсилил)метил]фуразан. Типовая методика. В трехгорлую колбу объемом 300 мл, снабженную термометром и двумя капельными воронками с байпасами и содержащую 3,4-диметилфуразан (3,14 г, 0,032 моля) в абс. ТГФ (200 мл), при перемешивании и температуре -55°C в статической атмосфере аргона добавляют по каплям раствор *n*-бутиллития (2,05 г, 0,032 моля, 0,051 г/мл) в пентане. Реакционную смесь ярко-желтого цвета перемешивают 20 мин. при -55°C , после чего быстро прибавляют раствор

триметилхлорсилана (4,35 г, 0,04 моля) в абс. ТГФ (10 мл). Перемешивают 30 минут при -55°C. Затем охлаждение убирают, температура смеси самопроизвольно поднимается до комнатной, перемешивают еще в течение 1 часа. Отфильтровывают неорганический осадок и упаривают растворитель. Оставшееся масло перегоняли, собирая фракцию, кипящую при 39-40°C/10 мм. Получали 5,17 г (95%) продукта: бесцветное масло, $n_D^{20} = 1.454$. Масс-спектр: m/z 170 $[M]^+$, 154 $[M - CH_4]^+$, 98 $[H_3C(C_2N_2O)CH_3]^+$. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д.): -0.03 (9H, $SiMe_3$), 1.97 (2H, CH_2), 2.19 (3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д.): 153.2 (C- CH_2), 150.4 (C-Me), 12.2 (CH_2), 8.3 (Me), -1.7 ($Si-CH_3$). Спектр ЯМР ^{29}Si ($CDCl_3$, δ , м.д.): 3.8. Найдено (%): C, 49.46; H, 8.41; N, 16.38; Si, 16.53. $C_7H_{14}N_2O_1Si_1$ (170.29). Вычислено (%): C, 49.37; H, 8.29; N, 16.45; Si, 16.49.

Получение 1,2-ди(3-метоксифуразанил)-2-(4-метилфуразан-3-ил-метиле)-гидразина (типовая методика). Аналогично, к 0,247 г (2,52 ммоль) 3,4-диметилфуразана в 50 мл абс. ТГФ, прибавляют раствор 0,16 г (2,52 ммоль, 0.051 г/мл) *n*-бутиллития в пентане. Реакционную смесь ярко-желтого цвета перемешивают 20 минут при -55°C, после чего быстро прибавляют раствор 0,57 г (2,52 ммоль) 4,4-диметоксиазофуразана в 20 мл абс. ТГФ. Продукты разделяют препаративной хроматографией (SiO_2 40/100, элюент CH_2Cl_2/CCl_4 (2/3)). Выделяют две фракции. Первая - 0,1 г (41,6%) 1,2-ди(3-метилфуразан-4-ил)этан, т.пл. 98-99°C.

Вторая фракция - 0,21 г (48%) целевого продукта, т.пл. 120-121°C. Масс-спектр: m/z 324 $[M]^+$, 227, 226, 129, 98, 83. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3328, 3088, 3024, 2968, 2952, 2280, 2168, 2080, 1480, 1420, 1376, 1364, 1352, 1256, 1228, 1016, 904, 884. Спектр ЯМР 1H (CD_3CN , δ , м.д.): 2.45 (с, C-Me, 3H), 4.03 (с, OMe, 3H), 4.07 (с, OMe, 3H), 4.95 (с, N- CH_2 , 2H), 7.49 (с, NH, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3CN , δ , м.д.): 7.5 (C10), 45.1 (C7), 59.3 (OMe), 59.5 (OMe), 148.1 (C3), 150.2 (C4, $^3J_{CH_2} = 2.3$ Гц), 150.5 (C8, $^2J_{CH_2} = 5.9$ Гц), 152.1 (C9, $^3J_{CH_2} = 2.7$ Гц), 157.4 (C2), 158.1 (C5). Найдено (%): C, 37.06; H, 3.74; N, 34.53. $C_{10}H_{12}N_8O_5$ (324.26). Вычислено (%): C, 37.04; H, 3.73; N, 34.56.

3-(Аминометил)-4-метилфуразан (типовая методика). К суспензии фталимида калия (1.9 г, молей) в 5 мл ДМФА прибавляли 3-метил-4-хлорметилфуразана (1.3 г, молей) и нагревали до начала самопроизвольной реакции. Затем нагрели до 100°C, нагревательную баню убрали и смесь перемешивали до самопроизвольно остывания до комнатной температуры. Реакционную массу разбавляли водой (30 мл), осадок отфильтровывали и

высушивали. После перекристаллизации из этанола получено 2.06 г (85%) фталимидного производного, т.пл. 118-119°C.

К суспензии фталимидного производного (1 г, 0.004 моля) в этаноле (10 мл) прикапывали гидразин гидрат (0.2 г, моля). Загустевшую смесь кипятили 3 часа, охладили и протфильтровали. Фильтрат прилили к раствору щавелевой кислоты (2 г, молей) в этаноле (10 мл). Отфильтровали выпавший осадок, промыли этанолом и эфиром. Получено 0.74 г (89%) оксалата продукта, т.пл. 185-187°C.

[Бис(3-метилфуразан-4-оилокси)иодо]бензол. Смесь 3-метилфуразанкарбоновой кислоты (1.28 г, 10 ммоль) и диацетоксиодобензола (1.61 г, 5 ммоль) в хлорбензоле (15 мл) перемешивают на роторном испарителе при 45°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют гексаном (10 мл). Осадок отфильтровывают и промывают хлороформом, что дает 1.69 г (74%) продукта в виде бесцветного аморфного порошка, т.пл. 171-173.5°C; ИКС (v/cm^{-1}): 3090, 1670, 1614, 1480, 1405, 1395, 1358, 1303, 1180, 1142, 1018, 996, 920, 835. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.42 (s, 6H, Me), 7.51 (3H, Ph), 8.12 (2H, Ph). ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.96 (Me), 125.1 (*i*-Ph), 130.8 (*m*-Ph), 131.4 (*p*-Ph), 133.5 (*o*-Ph), 149.1 (C-CO₂), 152.2 (C-Me), 160.5 (C=O). Найдено (%): C, 36.72; H, 2.43; N, 12.17; I, 27.68. Вычислено для C₁₄H₁₁I₁N₄O₆ (458.17) (%): C, 36.70; H, 2.42; N, 12.23; I, 27.70.

Генерация и улавливание моноокиси дициана (типовая методика). К суспензии фуразандикарбоновой кислоты (0.02 моля) в смеси хлорбензола (10 мл) и необходимого олефина (0.1-0.2 моля) при перемешивании и температуре 40-50°C маленькими порциями добавляют диацетоксиодобензола (0.011 молей). Реакционная смесь перемешивалась при указанной температуры до завершения реакции. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ГЖХ и ТСХ. Продукты выделяли хроматографически.

N-[2-(4-Метилфуразан-3-ил)-2-охозтил]-пиридинийбромид (типовая методика). К раствору 6.15 г (0.03 моля) 3-(2-бром-1-оксоэтил)-4-метилфуразана (1) в 30 мл абс. диэтилового эфира охлажденного до 0°C прикапывают при перемешивании раствор 2.37 г (0.03 молей) пиридина. Перемешивают реакцию смесь 2 часа, давая ей при этом нагреться до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают эфиром и пентаном. Получают 8.3 г (97.4 %) соли. Это соединение используют для дальнейших превращений без дополнительной очистки.

3-(Индол-2-ил)-4-метилфуразан (типовая методика). Смесь 2.05 г (0.01 моля) 3-(2-бром-1-оксоэтил)-4-метилфуразана и 8 мл анилина кипятят с обратным холодильником 3.5 часов в атмосфере аргона. После охлаждения реакционной массы до 20°C ее выливают в 5%-ную соляную кислоту, перемешивают 0.5 часа и экстрагируют смесью CH_2Cl_2 - пентан (5:1). После высушивания экстракта над MgSO_4 и фильтрования через слой силикагеля, удаляют растворитель. Остаток перекристаллизовывают из гексана. Получено 0.22 г (11%) белого ватообразного продукта, т.пл. 184-185°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.7 (s), 7.0 (s), 7.2 (t), 7.35 (t), 7.5 (d), 7.75 (d), 9.0 (wd). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 9.7 (CH_3), 105.0 (C_4), 111.4 (C_9), 120.9, 121.6 (C_6 , C_7), 123.2 (C_3), 124.8 (C_8), 128.1 (C_5), 137.0 (C_{10}), 147.5 (C_2), 149.2 (C_1). Масс-спектр, m/z : 199 $[\text{M}]^+$, 169 $[\text{M}-\text{NO}]^+$.

3-(5-Метилиндол-2-ил)-4-метилфуразан (типовая методика). Смесь 2.84 г (0.01 моля) N-[2-(4-метилфуразан-3-ил)-2-оксоэтил]-пиридинийбромида и 10 мл *p*-толуидина кипятят с обратным холодильником 3.5 часов в атмосфере аргона. После охлаждения реакционной массы до 20°C ее выливают в 5%-ную соляную кислоту, перемешивают 0.5 часа и экстрагируют смесью CH_2Cl_2 . После высушивания экстракта над MgSO_4 и фильтрования через слой силикагеля, удаляют растворитель. Остаток перекристаллизовывают из смеси гексан - CCl_4 . Получают 0.79 г (37%) белых длинных кристаллов продукта, т.пл. 213-214°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 2.35 (s), 2.65 (s), 7.0 (d), 7.1 (d), 7.38 (s), 7.43 (d), 11.7 (wd). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 9.1 (CH_3), 20.9 ($\text{CH}_3\text{-Ar}$), 104.3 (C_4), 111.6 (C_9), 120.3 (C_6), 122.4 (C_3), 125.4 (C_8), 127.7 (C_5), 128.5 (C_7), 135.9 (C_{10}), 147.8 (C_2), 149.9 (C_1). Масс-спектр, m/z : 213 $[\text{M}]^+$, 183 $[\text{M}-\text{NO}]^+$.

3-Метил-4-(пиррол-1-ил)фуразан 2a (Типовая методика). К раствору 3-амино-4-метилфуразана (0.99 г, 0.01 моля) в 3 мл лед. уксусной кислоты при перемешивании добавляли 2,5-диметокситетрагидрофуран (1.32 г, 0.01 моля). Полученную смесь кипятили 15 мин., охлаждали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 (20 мл), промывали 5% водным раствором K_2CO_3 (20 мл), водой (2×15 мл). Органический слой высушивали MgSO_4 , фильтровали через небольшой слой силикагеля и упаривали. Остаток перекристаллизовали из гексана.

Другие пирролилфуразаны получены по аналогичной методике.

Синтез фуразанопиразинов (типовая методика). Смесь 3,4-диаминофуразана (10 ммолей), 1,2-дикарбонильного соединения (11 ммолей) и тетрабутиламминий бромида (0.1 г) перемешивали при кипячении в этаноле (20 мл) в течение 0.5-2 ч (контроль по ТСХ).

После удаления растворителя остаток промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из изопропапола или CCl_4 .

7-Амино-5-метил-6-этоксикарбонилфуразано[4.5-b]пиридин (*Типовая методика*). Смесь 3-амино-4-цианофуразана (0.11 г, 1 ммоль), ацетоуксусного эфира (0.2 г 1.5 ммоль) и $\text{Ni}(\text{асас})_2$ (0.0012 г) в сухом CH_2Cl_2 (10 мл) кипятили 3 ч, затем добавили 3 капли уксусной кислоты и кипятили еще 1 ч. Смесь упарили в вакууме досуха, а остаток перекристаллизовали из смеси $\text{C}_6\text{H}_6/\text{MeOH}$ (20/1) и получили продукт в виде чешуйчатых кристаллов, т. пл. 179-180°C. ^1H ЯМР (CDCl_3): 1.42 (3H, CH_2CH_3), 2.74 (3H, Me), 4.44 (2H, OCH_2), 8.31 (2H, NH_2).

Синтез иодофуразанов (типовая методика). К суспензии (или раствору) аминафуразана (10 ммоль) и иода (20 ммоль) в смеси $\text{MeCN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1/1, 20 мл) при энергичном перемешивании маленькими порциями присыпают NaNO_2 (20 ммоль). После перемешивания в течение 2-3 часов (до исчезновения исходного соединения по ТСХ) к реакционной массе добавляют смесь пентан/ CH_2Cl_2 (2/3, 30 мл) и промывают водой, 0.1 N раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и снова водой. После высушивания над MgSO_4 раствор фильтруют через небольшой слой SiO_2 и упаривают. Оставшийся продукт очищают сублимацией.

Синтез нитрофуразанов (типовая методика). К окислительной смеси (см. табл. 5) при -5-0°C добавляют необходимый аминафуразан и перемешивают при температуре не выше 30°C до завершения реакции (3-12 часов, контроль по ТСХ). Реакционную массу разбавляют двумя объемами воды и экстрагируют CH_2Cl_2 , промывают водой. После высушивания над MgSO_4 раствор фильтруют через небольшой слой SiO_2 и упаривают. Оставшийся продукт перекристаллизовывают.

Реакция 3,4-динитрофуразана 230 с аммиаком. (а) К раствору соединения 230 (1.6 г, 10 ммоль) в абс. хлороформе (15 мл) при перемешивании прикапывали 1,25N раствор аммиака в хлороформе (5-10 мл). Перемешивали до исчезновения исходного соединения в реакционной среде (ТСХ, элюент $\text{CCl}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). Реакционную массу упаривали в вакууме досуха, остаток перекристаллизовывали из воды. Получено 1.25 г (96%) 3-амино-4-нитрофуразана 196 в виде лимонно-желтых кристаллов, т.пл. 124-125°C. Спектральные характеристики соответствуют литературным.

(б) К охлажденному до -10°C раствору соединения 230 (1.6 г, 10 ммоль) в абс. CH_3CN (15 мл) прикапывали раствор аммиака (0.68 г, 40 ммоль) в абс. CH_3CN (20 мл). После самопроизвольного нагрева реакционной массы до комнатной температуры растворитель

удаляли в вакууме. Из сухого остатка смесью эфир/гексан (10/1, 100 мл) экстрагировали соединение **196**, которое, после упаривания растворителей и перекристаллизации из воды, было получено с выходом 48%. Нерастворившийся в эфирной смеси остаток перекристаллизовывали из смеси $\text{CHCl}_3/\text{AcOH}$ (15/2), что давало г (37%) аммониевой соли 3-гидрокси-4-нитрофуразана **231b**, т.пл. 110-112°C. Найдено (%): С, 16.27; Н, 2.71; N, 37.81. $\text{C}_2\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_4$ (148.08). Вычислено (%): С, 16.22; Н, 2.72; N, 37.84. ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3350, 3250-2900, 1610, 1540, 1500, 1470, 1420, 1390, 1320, 1205, 1020, 910, 870. Спектр ЯМР ^{14}N (DMCO-d_6 , δ): -23.6 (NO_2), -359.4 (NH_4^+).

(в) К раствору соединения **230** (1.6 г, 10 ммоль) в абс. глиме (15 мл) при комнатной температуре и перемешивании прикапывали в течение 0.5 ч раствор аммиака (0.68 г, 40 ммоль, 25 мл) в том же растворителе. Затем перемешивали еще 0.5 ч и растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 (200 мл) и промывали водой (4×30 мл). Органический слой сушили MgSO_4 и упаривали в вакууме. Сырой продукт очищали перекристаллизацией. Получено 0.55 г (42%) соединения **196**. Водный слой подкисляли соляной кислотой и экстрагировали эфиром (3×30 мл). Эфирный экстракт сушили MgSO_4 и упаривали в вакууме. Получено 0.72 г (55%) 3-гидрокси-4-нитрофуразана **231a** в виде густого масла.

Реакция 3,4-динитрофуразана 230 с аминами (типовые методики). (А) При температуре -15°C ÷ -10°C (баня CHCl_3 +сухой лед) к раствору алкиламина (30 ммоль) в 40-50 мл абс. CH_2Cl_2 прикапывали раствор соединения **230** (10 ммоль) в 15 мл охлажденного CH_2Cl_2 при перемешивании. По окончании смешения реагентов охлаждение убрали и дали реакционной массе самопроизвольно нагреться до комнатной температуры. Полученную смесь промывали водой (3×20 мл), 5%-ной соляной кислотой (3×20 мл) и затем водой (3×20 мл). Органический слой сушили над прок. MgSO_4 . После удаления растворителя продукт кристаллизовали или вымораживали из смеси CH_2Cl_2 /пентан (1:1, -15°C).

(В) Проводили аналогично методу А, используя смесь алкиламина (12 ммоль) и NEt_3 (20 ммоль) в реакции с соединением **230** (10 ммоль).

(С) К охлажденному до 0°C раствору амина (12 ммоль) и NaHCO_3 (20 ммоль) в 15 мл воды прибавляли раствор соединения **230** (10 ммоль) в 5 мл CHCl_3 или CH_2Cl_2 при энергичном перемешивании. Реакционную смесь перемешивали 12 ч при комнатной температуре. Добавляли 50 мл CH_2Cl_2 , отделяли органическую фазу, промывали водой (3×20 мл), 5%-ной соляной кислотой (3×20 мл) и водой (3×20 мл). Органический слой сушили над прок. MgSO_4 . Остаток обрабатывали как в методе А.

Реакции нитрофуранов с избытком щелочи (типовая методика). К раствору NaOH (0.1 моль) в воде (20 мл) при перемешивании прикапывали раствор соответствующего нитрофураза (0.02 моль в случае мононитросоединения и 0.01 моль - для динитросоединений) в органическом растворителе (2-5 мл) при 20-50°C. Перемешивали до исчезновения исходного соединения в реакционной среде (ТСХ, проявление хроматограмм - опрыскивание 5%-ным раствором дифениламина в гексане с последующим облучением УФ-лампой, нитрофураны проявляются в виде коричневых пятен). Реакционную массу разбавляли водой и обрабатывали CH_2Cl_2 для удаления примесей. Затем водный слой подкисляли конц. HCl и обрабатывают эфиром (4 × 25 мл). Объединенные экстракты сушили MgSO_4 , фильтровали, упаривали на роторном испарителе и перекристаллизовывали полученные гидроксифураны.

Реакции нитрофуранов со спиртами (типовая методика). К раствору Na (0.1 г-ат) в необходимом спирте (20 мл) прибавляли раствор соответствующего нитрофураза (0.02 моль в случае мононитросоединения и 0.01 моль - для динитросоединений) в том же спирте (2-5 мл) при 50-80°C и перемешивали до исчезновения исходного соединения в реакционной среде (контроль по ТСХ). Реакционную массу упаривали и обрабатывали небольшим количеством холодной воды, остаток перекристаллизовывали, что давало целевое алкоксипроизводное.

Реакции НФ с фенолами (типовая методика). К суспензии NaN (0.03 моля) в абс. ДМСО (15 мл) добавляли необходимый фенол (0.03 моля) и перемешивали 10-15 мин. Затем прибавляли раствор НФ (0.02 моля в случае мононитросоединения или 0.01 моля - для динитросоединений) в ДМСО (5-10 мл) при перемешивании. Полученный раствор перемешивали до исчезновения исходного соединения в реакционной среде (ТСХ). Реакционную массу разбавляли водой, отфильтровывают осадок и перекристаллизовывают.

Синтез хлорфуранов из нитрофуранов (Общая методика). К раствору нитрофурана (0.01 моля) в POCl_3 (15 мл) прикапывают диметилформамид (0.02 моля на одну нитрогруппу). Реакционную смесь нагревают при перемешивании 6-24 часа. После охлаждения смесь выливают в лед и экстрагируют смесью CH_2Cl_2 /пентан (1:1). Экстракт промывают водой, высушивают над MgSO_4 и фильтруют через небольшой слой силикагеля. После удаления растворителя продукт выделяют из остатка хроматографически.

Натриевая соль α -амино- α -гидроксиминоацетонитрила (типовая методика). К охлажденному до 0°C раствору 0.096 г (4.2 ммоль) натрия в этаноле (5 мл), небольшими

порциями добавляли 0.42 г (2 ммоль) 3-амино-4-иодфуразана. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 1.5 ч, разбавляли эфиром и оставляли на ночь в холодильнике. Осадок отфильтровали и переосаждали из этанола эфиром. Получали 0.17 г (79.8 %) белого аморфного продукта, т.пл. 113°C (разл.). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3224, 3164, 3120, 2172, 1612, 1536, 1444, 1404, 1244, 1224, 1036, 1000. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 4.5-5.0 (уш, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 106.1 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 145.6 ($\text{C}-\text{CN}$). Найдено (%): С 22.41, Н 1.90, N 39.21, Na 21.92. $\text{C}_2\text{H}_2\text{Na}_1\text{N}_3\text{O}_1$ (107.05). Вычислено (%): С 22.44, Н 1.88, N 39.25, Na 21.88.

N-Алкилирование гидроксифуразанов (типовая методика). К раствору 3-гидрокси-4-цианосуфразана (10 ммоль) и триэтиламина (1.01 г, 10 ммоль) в хлороформе (15 мл) в атмосфере аргона прикапывали триметилхлорсилан (5 мл). Полученную смесь перемешивали 8 ч, разбавляли эфиром (25 мл) и отфильтровывали осадом. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, к оставшемуся маслу добавляли триэтилортоформиат (1.83 г, 10 ммоль) и полученную смесь нагревали на масляной бане (т.бани 180-200°C) в течение 5 мин. После охлаждения реакционную массу разделяли на хроматографической колонке. Получили – 3-циано-4-этоксифуразан, 46%, т.пл. -30°C, т.кип. 173°C, R_f 0.9 (CH_2Cl_2) и 4-циано-2-этил-1,2,5-оксадиазол-3(2H)-он, 41%, т.пл. 12°C, т.кип. 235°C, R_f 0.3 (CH_2Cl_2).

Реакции динитродифуразанилового эфира с Na-солями гидроксифуразанов (типовая методика). К нагретому до 40°C раствору соли гидроксифуразана (2 ммоль) в абс. ацетонитриле (10-15 мл) при перемешивании прикапывали раствор динитродифуразанилового эфира (1.5 ммоль) в том же растворителе (5 мл). Перемешивали до исчезновения исходного соединения в реакционной среде (ТСХ, элюент $\text{CCl}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). Реакционную массу разбавляли CH_2Cl_2 (70 мл) и промывали водой. Органический слой сушили MgSO_4 , фильтровали через небольшой слой силикагеля и упаривали в вакууме. Сырой несимметричный дифуразаниловый эфир очищали перекристаллизацией.

Реакция 3-амино-4-нитрофуразана с диолами (типовая методика). К раствору 3-амино-4-нитрофуразана (2.6 г, 20 ммоль) и диола (10 ммоль) в ДМСО (20 мл) добавляли K_2CO_3 (1.8 г, 13 ммоль). Полученную суспензию перемешивали 6-10 ч при 75-80°C (контроль по ТСХ), а затем охлаждали и разбавляли водой (100 мл). Осадок отфильтровывали, растворяли в минимальном количестве ацетонитриле и высаживали

водой. После перекристаллизации из изопропанола получали целевой бис(аминофуразанил)-овый эфир диола.

Окислительная макроциклизация (типовая методика). Суспензию бис(аминофуразанил)-ового эфира диола (5 ммоль) и ДБИ (5.74 г, 20 ммоль) в CH_2Cl_2 (20-50 мл) или смеси $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$ (5/1, 20-50 мл) перемешивали 0.5-3 ч (контроль по ТСХ). Отфильтровывали осадок (циануровая кислота). Фильтрат упаривали, а остаток делили хроматографически (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{гексан}$). При этом были выделены продукты внутри- и межмолекулярной макроциклизации.

VIII. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Д. Бойер. Оксадиазолы. В кн.: *Гетероциклические соединения*. Под ред. Р. Эльдерфильда, М. Мир, 1965, т.7, сс 357-388.
2. L.C.Behr, In: *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (Ed. A.Weissberger), Interscience, NY, 1962, Vol.17, p.295.
3. K. L. Stuart, "Furazans," *Heterocycles*, 1975, 3, 651-690.
4. M. Ruccia, N. Vivona, D. Spinelli, "Mononuclear Heterocyclic Rearrangements", *Adv. Heterocycl.Chem.*, Academic Press, 1981, 29, 141-169.
5. В. Г. Андрианов, А. В. Еремеев, "Аминофуразаны", *Химия гетероцикл. соедин.*, 1984, (9), 1155-1170.
6. W. Sliwa, "The Chemistry of Furazans", *Heterocycles*, 1984, 22, (7), 1571-1589.
7. R. M. Paton, "1,2,5-Oxadiazoles and their Benzo Derivatives", in: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (Eds. A.R.Katritzky, C.W.Rees, E.F.V.Scriven), Pergamon Press, Oxford, 1984, Vol.6, p.393-426.
8. В. Г. Андрианов, А. В. Еремеев, "Синтез фуразанов путем перегруппировки оксимов 3-ацил-1-окса-2-азолов". *Химия гетероцикл. соедин.*, 1990, (11), 1443-1459.
9. N. Vivona, S. Buscemi, *Heterocycles*, 1995, 41, 2095.
10. R. M. Paton, "1,2,5-Oxadiazoles", in: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry-II* (Eds. A.R.Katritzky, C.W.Rees, E.F.V.Scriven), Pergamon Press, Oxford, 1996, Vol.4, p.229-265.
11. А. В. Шереметев, "Chemistry of Furazans Fused to Five-Membered Rings" *J. Heterocycl.Chem.*, 1995, 32, 371-385.
12. А. Б. Шереметев, "Нитро- и нитраминофуразаны". *Российский хим. журн. (Журн. Росс. хим. общества им. Д.И.Менделеева)*, 1997, 41 (2), 43-54.
13. А. Б. Шереметев, "Химия фуразанов, конденсированных к шести- и семичленным гетероциклами с одним гетероатомом", *Успехи химии*, 1999, 68 (2) 154-166.
14. А. Б. Шереметев, «Нитрофуразаны». В кн.: *Энергетические конденсированные системы*. Краткий энциклопедический словарь. Под ред. Б. П. Жукова, Изд. 2-е, исправл. – М.: Янус-К, 2000, с. 318-322.
15. А. В. Sheremetev, N. N. Makhova, W. Friedrichsen, "Monocyclic Furazans and Furoxans". *Adv. Heterocycl. Chem.*, Academic Press, 2001, 78, 65-188.

16. А. Б. Шереметев, И. Л. Юдин, «Прогресс в химия фуразано[3,4-*b*]пиразиннов и их аналогов», *Успехи химии*, **2003**, 72(1), 93-107.
17. Ю. А. Стреленко, А. Б. Шереметев, Л. И. Хмельницкий «Монозамещенные фуразаны. Сообщение 1. ЯМР исследование», *Химия гетероцикл. соедин.*, **1992**, (8), 1101-1105.
18. L. Chertanova, C. Pascard, A. Sheremetev, "X-ray investigation of glyoxime derivatives. V. Two isomers of 2-(thienyl)glyoxime. A Database study of the geometry and hydrogen bonding of the oxime group" *Acta Cryst.*, **1994**, B50, 708-716.
19. А. Б. Шереметев, Е. В. Мانتсева, "One-pot Synthesis of 4,4'-Diamino-3,3'-bifurazan". *Mendeleev Commun.*, **1996**, (6), 246-247.
20. А. Б. Шереметев, И. Л. Юдин, "Synthesis of Unsubstituted 4H,8H-Bisfurazano[3,4-*b*;3',4'-*c*]pyrazine". *Mendeleev Commun.*, **1996**, (6), 247-248.
21. А. Б. Шереметев, И. В. Овчинников, "Synthesis of 3-Amino-4-(thienyl-2)-furazan". *Heteroatom Chem.*, **1997**, 8, (1), 7-12.
22. А. Б. Шереметев, "Novel Synthesis of 4-Aminofurazan-3-acetic acid", *Mendeleev Commun.*, **1998**, (4), 135-136.
23. А. Б. Шереметев, Е. А. Иванова, А. Ю. Сизов, В. О. Кулагина, Д. Е. Дмитриев, Ю. А. Стреленко, "Металлоорганический синтез в фуразановом ряду. Сообщение 2.* Фуразанилэтаны.", *Изв. АН. Сер. хим.*, **2003**, (3), 651-659.
24. А. Б. Шереметев, Ю. Л. Шамшина, Д. Е. Дмитриев, «Синтез 3-алкил-4-аминофуразанов» *Изв. АН. Сер. хим.*, **2005**, в печати.
25. А. Б. Шереметев, «Одностадийный синтез 3-амино-4-(гет)арилфуразанов» *Изв. АН. Сер. хим.*, **2005**, в печати.
26. А. Б. Шереметев, N. S. Aleksandrova, B. B. Averkiev, M. Yu. Antipin "Synthesis and X-ray Study of Novel Azofurazan-annulated macrocyclic Lactams" *J. Heterocycl. Chem.*, **2005**, в печати.
27. А. Б. Шереметев, О. В. Харитонов, И. Л. Юдин, В. А. Мясников, Т. С. Новикова, Л. И. Хмельницкий, О. П. Шитов, В. А. Тартаковский. 3,4-Дигидроксифуразан в качестве промежуточного продукта в синтезе соединений, содержащих диоксафуразанильный фрагмент, реагентов в аналитической химии и способ его получения. *Авт. свид. СССР 1752734, Бюлл. изобрет.* **1992**, (29), 75.
28. А. Б. Шереметев, V. O. Kulagina, L. V. Batog, O. V. Lebedev, I. L. Yudin, T. S. Pivina, V. G. Andrianov, I. B. Starchenkov, "High Energetic Materials from Diaminofurazan", *Proc. Twenty-Second International Pyrotechnics Seminar*, July 15-19, **1996**, Colorado, USA, 377-388.

29. A. B. Sheremetev. "Fused Furazans from Six-membered Heterocyclic Ketons" *The Sixteenth International Congress of Heterocyclic Chemistry*, August 10-15, 1997, Bozeman, Montana, USA, POII-239.
30. А. Б. Шереметев. "Производные фуразапа". 1-я Всероссийская научно-техническая конференция "Современные проблемы пиротехники". Сергиев Посад, 25-27 октября 2000 г, D/1-6.
31. А. Б. Шереметев, Н. С. Александрова, В. О. Кулагина, "Термостойкие малочувствительные мощные энергетические материалы не содержащие нитрогрупп". Всероссийская научно-техническая конференция «Современные проблемы технической химии», Тез.докл., 21-22 ноябрь 2003, Казань, с. 213-214.
32. А. Б. Шереметев, "3,4-Диаминифуразап – уникальный синтон для создания энергоемких материалов", Международная научно-техническая и методическая конференция «Современные проблемы технической химии», Сборник докл., 22-24 декабря 2004, Казань, с. .
33. В. М. Пешкова, В. М. Савостина, Е. К. Иванова, *Оксимы*. Наука, 1977.
34. Л. И. Хмельницкий, С. С. Новиков, Т. И. Годовикова, *Химия фуроксанов. Строение и синтез*. 2-е изд., М. Наука, 1996, 249сл.
35. F. P. Treadwell, B. Westenberger, Zur Kenntniss der Nitrosoketone. *Chem. Ber.*, 1882, 15, 2786-2789.
36. R. Belcher, W. Hoyle, T. S. West. The Synthesis of vic-Dioximes from Symmetrical Ketones. *J. Chem. Soc.*, 1958, (8), 2743-2745.
37. R. Scholl, G. Matthaiopoulos, Zur Kenntniss der α -Halogenketoxime. *Chem. Ber.*, 1896, 29, 1550-1558.
38. M. O. Forster, H. E. Fierz. The Triazo-Group. 1. Triazoacetic Acid and Triazoacetone. *J. Chem. Soc.*, 1908, 93, 72-85.
39. Н. Болер, Д. Пирсон. *Органические синтезы*, т.2, «Мир», Москва, 1973, 26.
40. A. Russanow. Ueber die Phenylglyoxime und ihre Umwandlungsproducte. *Chem. Ber.*, 1891, 24, 3497-3511.
41. M. Gullotti, A. Pasini, P. Fantucci, R. Ugo, R. D. Gillard. Optically active complexes of Schiff bases. 1. Synthesis and properties of optically active tetradentate Schiff bases. *Gazz. Chim. Ital.*, 1972, 102, (10), 855-892.
42. R. A. Olofson, J. S. Michelman, Furazan. *J. Org. Chem.*, 1965, 30, (6), 1854-1858.
43. Л. И. Хмельницкий, Т. И. Годовикова, Н. А. Рулева, Б. Н. Хасапов, С. С. Новиков. Получение и изомеризация 3- и 4-фенилфуроксанов. *Изв. АН СССР, сер.хим.*, 1979, 28 (10), 2295-2300.

44. S. Goldschmidt, R. Endres, R. Dirsch. Über der Umsatz von Athylhypochlorit mit organischen Körpern. *Chem. Ber.*, **1925**, *58*, 572-574.
45. Ж. Матье, Р. Панико, Ж. Вейль-Рейналь. *Изменение и введение функций в органическом синтезе*. М. Мир, 1980.
46. G. Ponzio, G. Ruggeri. Ricerche sulle diossime-LI. *Gazz. Chim. Ital.*, **1922**, *52*, I, 296-302.
47. R. Fruttero, R. Calvino, B. Ferrarotti, A. Gasco, S. Aime, R. Gobetto, G. Chiari, G. Calestani, "Oximation of Acetyl(hydroxyimino)acetone: Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopic, Chemical, and X-ray Crystallographic Studies of the Reaction Products", *J. Chem. Soc., Perkin Trans II*, **1987**, (5), 523-529.
48. S. Cusmano, T. Tiberio, Ricerche sugli isonitrosochetoni. *Gazz. Chim. Ital.*, **1951**, *81*, 106-116.
49. G. Westphal, R. Schmidt. Über 3-Amino-1,2,5-oxadiazole. *J. Pract. Chem.*, **1973**, *315*, (4), 791-795.
50. Ю. А. Стреленко, О. А. Ракитин, Л. И. Хмельницкий, Спектры ЯМР и конфигурация монозамещенных глиоксимов. *Изв. АН, сер. хим.*, **1990**, (5), 1023-1027.
51. G. Ponzio, G. Ruggeri, Ricerche sulle diossime-L. *Gazz. Chim. Ital.*, **1922**, *52*, 289-295.
52. В. Г. Андрианов, А. В. Еремеев, Изомеры N-замещенных 1-метил-2-аминоглиоксимов и их окисление в фуруксаны. *Журнал органич. химии*, **1984**, *20*, (1), 150-155.
53. С. Н. Вергизов, С. И. Селиванов, С. Ф. Мельникова, В. А. Ершов, И. В. Целинский, "ЯМР исследование механизма образования гетероциклов. V. 3-Амино-4-метилфуразан.", *Журнал органич. химии*, **1988**, *24*, (2), 423-426.
54. Е. Н. Зильберман. *Реакции нитрилов*. М., Химия, 1972, с.164.
55. И. А. Поплавская, Р. Г. Курмангалиева, *Химия амидоксимов*. Алма-Ата, Наука, 1988, 142сс.
56. G. Ponzio, Ricerche sulle diossime-LXXXI. *Gazz. Chim. Ital.*, **1931**, *61*, 704-719; Ricerche sulle diossime-XCIII *Gazz. Chim. Ital.*, **1932**, *62*, 854-859.
57. G. Longo, Ricerche sulle diossime-LXXXV. *Gazz. Chim. Ital.*, **1932**, *62*, 139-147.
58. В. Н. Яровенко, И. В. Заварзин, М. М. Краюшкин, Превращение аминоглюксимов в аминифуразаны под действием бромциана. *Изв. АН СССР, сер. хим.*, **1991**, (9), 2159.
59. C. V. Banks, C. I. Adams. The Preparation of 3,4-bis(2-furyl)-1,2,5-oxadiazole. *J. Org. Chem.*, **1956**, *21*, (7), 815.

60. О. Тоустер, «Нитрозирование соединений, содержащих реакционноспособные метильные, метиленовые или метиновые группы». В кн.: *Органические реакции*, М., ИЛ, 1956, т.7, с. 409-475.
61. Е. Ю. Беляев, Б. В. Гидаспов. *Ароматические нитрозосоединения*. Л. Химия, 1989.
62. G. Ponzio, G. Bertini, Ricerche sulle diossime-LXXIII. *Gazz. Chim. Ital.*, 1931, 61, 51-58.
63. H. E. Ungnade, L.W. Kissinger, Nitration of α -Oximino Esters and Acids. *J. Org. Chem.*, 1959, 24, 666-668.
64. V. Milata, D. Ilavsky, I. Goljer, J. Lesko, M. Chahinian, E. Henry-Basch. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1990, 55, (4), 1032-1048.
65. M. D. Coburn, Picrylamino-substituted heterocycles. II. Furazans. *J. Heterocyclic. Chem.*, 1968, 5, 83-5.
66. H. Wieland, Die Polymerisation der Knallsaure, Isocyanilsaure und Erythro-cyanilsaure. *Justus Lieb. Ann. Chem.*, 1925, 444, 7-40.
67. C. W. Bird. "A new aromaticity index and its application to five-membered ring heterocycles", *Tetrahedron*, 1985, 41, (7), 1409-1414.
68. М. А. Шохен, В. Г. Андрианов, А. В. Еремеев. "Предсказание распределения межмолекулярных взаимодействий в протонном связывании аминифуразанов методами SCF МО в приближении MINDO/3", *Химия гетероцикл. соедин.*, 1979, (10), 1355-1357.
69. И. В. Целинский, С. Ф. Мельникова, С. Н. Вергизов, Г. М. Фролова. "Кислотно-основные свойства 1,2,5-оксадиазолов. 2. Метилфуразаны." *Химия гетероцикл. соедин.*, 1981, (1), 35-37.
70. И. В. Целинский, С. Ф. Мельникова, С. Н. Вергизов. "Кислотно-основные свойства 1,2,5-оксадиазолов. 2. Аминифуразаны." *Химия гетероцикл. соедин.*, 1981, (3), 321-324.
71. И. В. Целинский, С. Ф. Мельникова, М. П. Зеленев. "Кислотно-основные свойства 1,2,5-оксадиазолов. 3. Фуразанилуксусные кислоты." *Журн. органич. химии*, 1996, 32, (5), 766-769.
72. А. Н. Верещагин. *Индукционный эффект. Константы заместителей для корреляционного анализа*. М. Наука, 1988, 109сс.
73. А. Е. Васильвицкий, А. Б. Шереметев, Т. С. Новикова, Л. И. Хмельницкий, О. М. Нефедов, «Каталитическая реакция монозамещенных фуразанов с метилданзоацетатом», *Изв. АН СССР, сер. хим.*, 1989, (12), 2876.

74. А. Ю. Сизов, А. Б. Шереметев, «Металлоорганический синтез в фуразановом ряду. Сообщение I. Функционализация 3-метил-4-R-фуразанов», *Изв. АН, сер. хим.*, 1992, (2), 365-371.
75. А. Ю. Сизов, А. Б. Шереметев, Металлоорганический синтез в фуразановом ряду. В сб.: *Тез. докл. V Московской конф. По органической химии и технологии*. М., 1989, с.209.
76. А. Б. Шереметев, Е. А. Иванова, Д. Е. Дмитриев, «Синтез и реакционная способность литиевых производных 3-метил-4-R-фуразанов». *Органический синтез и комбинаторная химия*. Тезисы докладов. Звенигород, 4-7 марта. М. 1999, П-64.
77. А. Б. Шереметев, Е. А. Иванова, «Металлоорганический синтез в фуразановом ряду. Сообщение 3. Силильные производные метиленфуразанов.» *Изв. АН. Сер. хим.*, 2003, (9), 1910-1913.
78. А. Б. Шереметев, Е. А. Иванова, Е. В. Шатунова, Д. Е. Дмитриев, Н. Е. Кузьмина, «Металлоорганический синтез в фуразановом ряду. Сообщение 4. Реакция азофуразанов с Li-органическими соединениями», *Изв. АН. Сер. хим.*, 2004, (3), 587-593.
79. В. А. Тертов, Ю. В. Кошчиенко, *Химия гетероцикл. соедин.*, 1988, (2), 147- .
80. B. Iddon, *Heterocycles*, 1994, 37, 1263-.
81. R. G. Micetich, Lithiation of five-membered heteroaromatic compounds. Methyl substituted 1,2-azoles, oxadiazoles, and thiadiazoles. *Can. J. Chem.*, 1970, 48, (13), 2006-2015.
82. I. L. Yudin, S. M. Aronova, A. B. Sheremetev, B. B. Averkiev, M. Yu. Antipin, «Facile and general synthesis of pyrrolo[2,3-b]pyrazines via 2-(dicyanoylidene)-3-halopyrazines», *Mendeleev Commun.*, 2001, (4), 152-153.
83. А. Б. Шереметев, И. Л. Юдин, И. А. Кряжевских, Д. Е. Дмитриев, «(3-R-Фуразан-4-ил)дiazометан - новый строительный блок для синтеза». *Органический синтез и комбинаторная химия*. Тезисы докладов. Звенигород, 4-7 марта. М. 1999, П-167.
84. А. Б. Шереметев, И. Л. Юдин, Д. Е. Дмитриев, «(3-R-Фуразан-4-ил)альдегиды в синтезе гетероциклических соединений». *Органический синтез и комбинаторная химия*. Тезисы докладов. Звенигород, 4-7 марта. М. 1999, П-174.
85. И. Л. Юдин, С. М. Аронова, А. Б. Шереметев «Илиденовые производные пиразина: синтез и реакционная способность» *Органическая химия в XX веке. Всесоюзная конференция*. Тезисы докладов. Звенигород, 26 - 30 апреля. М. 2000, с.133.
86. С. В. Леневиц, И. Л. Юдин, А. Б. Шереметев, «Бис-3,6-(3,5-диметилпиразол-1-ил)тетразин как источник гетероциклических производных тетразина» *Молодежная*

научная школа по органической химии. Тезисы докладов, Екатеринбург, 2 - 6 мая, 2000, с. 260.

87. А. Б. Шереметев, И. Л. Юдин, С. М. Аронова, “Иодониевые илиды в синтезе серосодержащих производных оксадиазолов” 4-й *Международный симпозиум по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений «Петербургские встречи» (ISPM-IV)*, Санкт-Петербург, 26-31 мая, 2002, L-121, с.327.
88. И. Л. Юдин, А. Б. Шереметев, С. М. Аронова, «Синтез функционализированных О-алкилгидроксиламинов», 4-ый *Всероссийский симпозиум по органическому синтезу «Органическая химия – упадок или возрождение»*, Тез. докл. 5-7 июня, Москва 2003, с. 203.
89. A. B. Sheremetev, I. L. Yudin, N. S. Aleksandrova, S. M. Aronova, I. A. Kryazhevskikh, “Hydroxylammonium Salts of Furazanic Family”, *Proc. 34th International Annual Conference of ICT - Energetic Materials: Reactions of Propellants, Explosives and Pyrotechnics*, June 24 - June 27, 2003, Karlsruhe, FRG, 101/1-10.
90. Ю. Я. Харитонов, М. А. Саруханов. *Химия комплексов металлов с гидроксиламином*. М. Наука, 1977, сс. 294.
91. А. Б. Шереметев, Т. С. Новикова, Л. И. Хмельницкий. “О реакции 3-ацетил-4-нитрофуразана с нитрит-ионом”. В сб.: *Тез. докл. конф. по ароматическому нуклеофильному замещению*. Новосибирск, 1989, 175.
92. А. Б. Шереметев, И. Л. Юдин, Н. С. Александрова, Е. В. Манцева, «Фуразано[3,4-*b*][1,4]оксазин - новая гетероциклическая система», XVII *Менделеевский съезд по общей и прикладной химии*. Тез. докл. 21-26 сентября 2003, Казань, т.2, с. 420.
93. A. B. Sheremetev, Yu. A. Strelenko, A Novel Synthesis of Pyrazolo[3,4-*c*]furan Derivatives. *Mendeleev Commun.*, 1993, 120.
94. А. Б. Шереметев, А. С. Куликов, Л. И. Хмельницкий, “Бромацетилные производные фуразана и фуроксана”, *Изв. АН. Сер. хим.*, 1993, 744-746.
95. А. Б. Шереметев, И. Л. Юдин, Д. Е. Дмитриев, “Синтез (индол-2-ил)фуразанов”, *Изв. АН. Сер. хим.*, 1999, (2), 400-401.
96. И. Л. Юдин, А. Б. Шереметев, С. Ю. Шакарвис, Д. Е. Дмитриев, “Синтез (индолизин-2-ил)фуразанов”, *Изв. АН. Сер. хим.*, 1999, (12), 2375–2376.
97. A. B. Sheremetev, “3,3-Bis(1-Fluoro-1,1-dinitromethyl)difurazanyl Ether”. *Proc. 29th International ICT-Conference, Energetic Materials - Production, Processing and Characterization*, June 30 - July 3, 1998, Karlsruhe, FRG, 58/1-6.

98. Д. Е. Дмитриев, А. Б. Шереметев, И. Л. Юдин, “Исследование ацильных производных цитизина методами ЯМР ^1H и ^{13}C и молекулярной механики” - *Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов*. Материалы первой международной конференции. Москва 9-12 октября, 2001. / Под ред. В.Г.Карцева и Г.А.Толстикова. - Москва, ИРИДИУМ-ПРЕСС, 2001, т.2, стр. 96.
99. A. B. Sheremetev, I. L. Yudin, N. N. Makhova, I. V. Ovchinnikov, D. B. Lempert, “Synthesis of Organic High Nitrogen Compounds as Pyrotechnic Gas-Generating Ingredients”, *Proc. 33rd International Annual Conference of ICT - Energetic Materials: Synthesis, Production, and Application.*, June 25 - June 28, 2002, Karlsruhe, FRG, 128/1-12.
100. А. Б. Шереметев, И. Л. Юдин, С. М. Аронова, И. В. Овчинников, Н. Н. Махова, “Использование полинитроспиртов в конструировании энергоемких производных фуразана и фуроксана”, *«Энергетические конденсированные системы», Всероссийская конференция, 28-31 октября 2002, Черноголовка,-М.: Янус-К, 2002, 104-105.*
101. А. Б. Шереметев, С. М. Аронова, «Новая реакция иодозокарбоксилатов», *4-ый Всероссийский симпозиум по органическому синтезу «Органическая химия – упадок или возрождение», Тез. докл. 5-7 июня, Москва 2003, с. 197.*
102. N. N. Makhova, A. B. Sheremetev, I. V. Ovchinnikov, I. L. Yudin, A. S. Ermakov, P. V. Bulatov, D. B. Vinogradov, D. B. Lempert, G. B. Manelis “New Aspects of Application of Trinitroethanol Derivatives for the Construction of Pyrotechnic Gas-Generating Ingredients”, *Proc. 35th International Annual Conference of ICT - Energetic Materials: Reactions of Propellants, Explosives and Pyrotechnics*, June 24 - June 27, 2004, Karlsruhe, FRG, 140/1-12.
103. Н. Н. Махова, А. Б. Шереметев, И. В. Овчинников, А. С. Куликов, В. Ю. Петухова, «Синтез и возможные перспективы использования энергоемких соединений на основе азотсодержащих гетероциклов», *«Энергетические конденсированные системы», Материалы II Всероссийской конференции, 9-12 ноября 2004, Черноголовка,-М.: Янус-К, 2004, с. 58.*
104. L. S. Vasil'ev, A. B. Sheremetev, V. A. Dorokhov, N. K. Khoa, M. O. Dekaprilevich, Yu. T. Struchkov, L. I. Khmel'nitskii, Effective synthesis of functionalized furazano[4,5-b]pyridines by condensation of 3-amino-4-cyanofurazan with β -dicarbonyl compounds. *Mendeleev Commun.*, 1994, 57-58.

105. Л. С. Васильев, А. Б. Шереметев, Н. К. Хоа, З. К. Демьянец, О. Г. Азаревич, Д. Е. Дмитриев, В. А. Дорохов, "Реакции цианофуразанов с β -дикарбонильными соединениями", *Изв. АН. Сер. хим.*, **2001**, (7), 1220-1225.
106. А. В. Sheremetev, S. M. Konkina, "Novel reaction of [bis(acyloxy)iodo]arenes", *Mendeleev Commun.*, **2003**, (6), 277-278.
107. А. Б. Шереметев, С. М. Конкина, И. Л. Юдин, Д. Д. Дмитриев, Д. В. Любецкий, М. Ю. Антипин, «Реакции (пиррол-1-ил)фуразанов с электрофильными реагентами», *Изв. АН. Сер. хим.*, **2005**, в печати.
108. А. Ф. Пожарский. *Теоретические основы химии гетероциклов*. М. Химия, 1985, 23, 103.
109. В. А. Дорохов, Э. А. Шагова, Т. С. Новикова, А. Б. Шереметев, Л. И. Хмельницкий, «Синтез гуанидинофуразанов из аминифуразанов и карбодинимидов» *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, **1988**, (10), 2363-2366.
110. А. Б. Шереметев, Т. С. Новикова, Т. М. Мельникова, Л. И. Хмельницкий, «Синтез 3-нитрозо-4-R-фуразанов», *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, **1990**, (5), 1193.
111. В. А. Дорохов, Э. А. Шагова, А. Б. Шереметев, Ю. А. Стреленко, Т. С. Новикова, «Синтез новых функционализированных 1,2,4-тиадиазолов из 3,4-диаминофуразана и изотиоцианатов» *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, **1992**, (1), 174-176.
112. Э. Т. Апасов, А. Б. Шереметев, Б. А. Джетигенов, А. В. Калинин, В. А. Тартаковский, «Реакция силилированного аминонитрофуразана с N-магнезиламинами», *Изв. АН, сер. Хим.*, **1992**, (8), 1916-1917.
113. А. В. Sheremetev, O. V. Kharitonova, Construction of Crown Ethers possessing an Azofurazan Subunit. *Mendeleev Commun.*, **1992**, 157-158.
114. T. S. Novikova, T. M. Melnikova, O. V. Kharitonova, V. O. Kulagina, N. S. Aleksandrova, A. B. Sheremetev, T. S. Pivina, L. I. Khmel'nitskii, S. S. Novikov, Effective Method for Oxidation of Aminofurazans to Nitrofurazans, *Mendeleev Commun.*, **1994**, 138-140.
115. А. В. Sheremetev, V. O. Kulagina, N. S. Aleksandrova, D. E. Dmitriev, Yu. A. Strelenko, V. P. Lebedev, Yu. N. Matyushin, "Dinitro Trifurazans with Oxy, Azo, and Azoxy Bridges". *Propellants, Explosives, Pyrotechnics*, **1998**, 23 (3), 142-149.
116. Т. М. Melnikova, T. S. Novikova, L. I. Khmel'nitskii, A. B. Sheremetev, "Novel synthesis of 3,4-dicyanofuroxan", *Mendeleev Commun.*, **2001**, (1), 30-31.
117. А. В. Sheremetev, V. O. Kulagina, I. L. Yudin, N. E. Kuzmina. "Synthesis of Trisfurazanylamine derivatives" *Mendeleev Commun.*, **2001**, (3), 112-114.

118. A. B. Sheremetev, I. L. Yudin, "Unusual Oxidation of 4-amino-4*H*,8*H*-bisfurfurano-[3,4-*b*;3',4'-*e*]pyrazines", *Mendeleev Commun.*, **2002**, (2), 66-67.
119. A. B. Sheremetev, N. S. Aleksandrova, I. L. Yudin, "A new strategy for the functionalization of aminofurazans: the synthesis of (3-*R*-furan-4-yl)dichloroimines", *Mendeleev Commun.*, **2003**, (1), 30-31.
120. А. Б. Шереметев, С. М. Конкина, И. Л. Юдин, Д. Е. Дмитриев, Б. Б. Аверкиев, М. Ю. Антипин "(Пиррол-1-ил)фуразаны", *Изв. АН. Сер. хим.*, **2003**, (6), 1337-1342.
121. A. B. Sheremetev, E. V. Shatunova, B. B. Averkiev, D. E. Dmitriev, V. A. Petukhov, M. Yu. Antipin. "Chromophoric Macrocycles Possessing an Azofurazan Subunit. Oxidative Cyclization of Bis(aminofurazanylic) Ethers of 1,2-Diols" - *Heteroatom Chem.*, **2004**, *15*, (2), 131-145.
122. A. B. Sheremetev, Yu. L. Shamshina, D. E. Dmitriev, D. V. Lyubetskii, M. Yu. Antipin, "The First General Synthesis of 3-Iodo-4-*R*-furazans", *Heteroatom Chem.*, **2004**, *15* (3), 199-207.
123. А. Б. Шереметев, В. А. Андрианов, Е. В. Манцева, Е. В. Шатунова, Н. С. Александрова, В. О. Кулагина, Т. М. Мельникова, И. Л. Юдин, Д. Е. Дмитриев, Б. Б. Аверкиев, М. Ю. Антипин, "Синтез вторичных и третичных аминифуразанов." *Изв. АН. Сер. хим.*, **2004**, (3), 569-586.
124. В. Л. Королев, Н. В. Петухова, Т. С. Пивина, А. Б. Шереметев, Е. А. Мирошниченко, В. П. Ившин, "Исследование строения и термохимических свойств нитро- и нитрозопиперазинов методами квантовой химии", *Химия гетероцикл. соедин.*, **2004**, (12), 1817-1839.
125. A. B. Sheremetev, E. A. Ivanova, V. O. Kulagina, E. V. Shatunova, B. B. Averkiev, D. E. Dmitriev, M. Yu. Antipin "Synthesis of Macrocycles Incorporating Azo-bis(azofurazan) Framework", *J. Heterocycl. Chem.*, **2005**, *42*, (5), 803-810.
126. А. Б. Шереметев, Н. С. Александрова, «Реакции 3-амино-4-метилфуразана с нитрующими реагентами» *Изв. АН. Сер. хим.*, **2005**, (7), в печати.
127. А. Б. Шереметев, Э.Г. Шагова. В сб.: *Тез. докл. молодежного научн. симпозиума по синтетич. и натурал. физиологич. активн. соедин.*, Ереван, **1990**.
128. А. Б. Шереметев, П. И. Бройдо, "Темплатная макроциклизация 3,4-диаминофуразана с бис-ацеталем малонового альдегида." В сб.: *Тез. докл. V Всесоюзн. конфер. по химии азотсодержащих гетероцикл. соедин.* Черногловка, **1991**, 226.

129. О. В. Харитонова, А. Б. Шереметев, Т. С. Новикова, "Краун-эфирь, содержащие азофуразаповый фрагмент." В сб.: *Тез. докл. V Всесоюзн. конфер. по химии азотсодержащих гетероцикл. соедин.* Черноголовка, 1991, 227.
130. А. Б. Шереметев, Е. В. Шатунова, "Синтез хромофорных краун-эфиров". В сб.: *Тезисы докладов на второй Московской конференции по межфазному катализу*, Москва, 1994, 70.
131. D. E. Dmitriev, E. V. Shatunova, A. B. Sheremetev, "Synthesis and Conformational Investigation of 4a,5,8,9a-Tetrahydro-Furazano[3,4-b]furazano[3',4':5,6]-pyrazino[2,3-c]pyrazine with Formaldehyde Condensation Product", *The Tenth International Conference on Organic Synthesis*. December 11-16, 1994, Bangalore, India, P-FRI-58, p.219.
132. E. V. Shatunova, A. B. Sheremetev, "Furazan Macrocycles from Bis(aminofurazanylic) Ether of Diols". *IXth European Symposium on Organic Chemistry*, Warszawa, Poland, June 18-23, 1995, PA 115, p.184.
133. A. B. Sheremetev, V. O. Kulagina, N. S. Aleksandrova, T. S. Novikova, L. I. Khmel'nitskii, "Aminofurazans as Key Synthons for Construction of High Energetic Materials". *Proc. 3th (Beijing) International Symposium on Pyrotechnics and Explosives*. November 6-9, 1995, Beijing, China, 249-254.
134. A. B. Sheremetev, T. S. Pivina, "Nitrofurazanyl Moiety as an Alternative to Picryl One for High Energetic Materials Construction". *Proc. 27th International ICT-Conference, Energetic Materials - Technology, Manufacturing and Processing*, June 25 - June 28, 1996, Karlsruhe, FRG, 30/1-13.
135. A. B. Sheremetev, E. V. Shatunova, "Furazanyl Ethers of Pentaerythritol Derivates". *Proc. 28th International Annual ICT-Conference, Combustion and Detonation*, June 24 - June 27, 1997, Karlsruhe, FRG, 94/1-8.
136. A. B. Sheremetev, I. L. Yudin, N. S. Aleksandrova, V. G. Andrianov and I. B. Starchenkov. "High Nitrogen Furazan Derivatives for Gas Generators" *Proc. Twenty-Third International Pyrotechnics Seminar*, Sept.30-Oct.4, 1997, Tsukuba, Japan, 377-388.
137. V. P. Sinditskii, H. W. Dong, V. V. Serushkin, A. E. Fogel'zang, and A. B. Sheremetev, "Study on Combustion of New Energetic Furazans". *Proc. 29th International ICT-Conference, Energetic Materials - Production, Processing and Characterization*, June 30 - July 3, 1998, Karlsruhe, FRG, 170/1-11.
138. В. П. Синдицкий, Хэ Вей Дун, В. В. Серушкин, А. Б. Шереметев, Н. Н. Махова, А. С. Куликов. "Механизм горения и структура пламени фуразапов и

- фуроксанов”, *Материалы докладов XII Межд. Симпозиума по горению и взрыву*, Москва, 11-15 сентября, 2000, 143-145.
139. И. Л. Юдин, А. Б. Шереметев, С. М. Аронова “3-Амино-4-нитрозофуразан - ключевой синтон для синтеза фуразано[3,4-b]пирaziнов” 4-й *Международный симпозиум по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений «Петербургские встречи» (ISPM-IV)*, Санкт-Петербург, 26-31 мая, 2002, L-124, с.330.
 140. Yu. N. Surikova, T. S. Pivina, A. B. Sheremetev, I. L. Yudin, N. Shubina, V. L. Korolev, V. P. Ivshin, “Thermochemical and Quantum Chemical Characteristics Of Piperazine, Furazanopiperazine and Difurazanopiperazine Derivatives”, *Proc. 33rd International Annual Conference of ICT - Energetic Materials: Synthesis, Production, and Application.*, June 25 - June 28, 2002, Karlsruhe, FRG, 59/1-7.
 141. А. Б. Шереметев, В. О. Кулагина, Н. С. Александрова, “Азо и азоксифуразаны, содержащие amino- и нитрогруппы”, *‘Энергетические конденсированные системы’*, *Всероссийская конференция*, 28-31 октября 2002, Черногoловка,-М.: Янус-К, 2002, 106-107.
 142. Ю. Л. Шамшина, А. Б. Шереметев, «Первый общий метод синтеза нодофуразанов», *XVII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Тез. докл.* 21-26 сентября 2003, Казань, т.2, с. 409.
 143. А. Б. Шереметев, Н. С. Александрова, К. Ю. Супоницкий, “3,3-Бис(нитрамино)азофуразан и его соли. Синтез и рентгеноструктурное исследование” *«Энергетические конденсированные системы»*, *Материалы II Всероссийской конференции*, 9-12 ноября 2004, Черногoловка,-М.: Янус-К, 2004, с. 158-159.
 144. А. Б. Шереметев, “Нитрофуразаны. Вчера, сегодня,завтра., *Всероссийская научно-техническая конференция «Успехи в специальной химии и химической технологии»*, Сборник докл., Москва, 27-28 апреля, 2005, .
 145. А. Б. Шереметев, О. В. Харитoнова, Т. С. Новикова, Л. И. Хмельницкий, “Способ получения 2,3,6,7-дифуразано-4,5-диаза-1,8,11-триоксациклотридекатриена-2;4,6” *Патент СССР* 1803407, 1993.
 146. А. Б. Шереметев, В. Л. Бетин, И. Л. Юдин, В. О. Кулагина, Ю. В. Хропов, Т. В. Буларгина, А. Я. Коц, “Производные тетрафуразано[3,4-b:3',4'-f:3'',4''-j:3''',4'''-n][1,4,5,8,9,12,13,16]октазабицикло[14.2.2]эйкоза-4,8,12-триена и способ их получения”, *Пат. Российской федерации* № 2167161, 2001.

147. А. Б. Шереметев, Н. С. Александрова, В. О. Кулагина, «Способ получения 4,4'-Бис-[4-аминофуразан-3-ил-N(O)N-азокси]-3,3'-азофуразана и его применение в качестве термостойкого взрывчатого вещества», *Пат. Российской Федерации* № 2248354, 2005.
148. H. Ulrich *The Chemistry of Imidoyl Halides*. N.Y.: Plenum Press, 1968; *The Chemistry of Amidines and Imidates*, Eds. S. Patai, Z. Rappoport, Chichester: Wiley, 1991.
149. X. Feng, J.-C. Lancelot, H. Prunier, S. Rault, "First Synthesis of 4H-Furo[3,2-f]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazepines", *J. Heterocycl. Chem.*, 1996, **33**, 2007-2011.
150. G. Campiani, E. Morelli, S. Gemma, V. Nacci, S. Butini, M. Hamon, E. Novellino, G. Greco, A. Cagnotto, M. Goegan, L. Cervo, F. D. Valle, C. Fracasso, S. Caccia, T. Mennini, "Pyrroloquinoxaline Derivatives as High-Affinity and Selektive 5-HT₃ Receptor Agonists: Synthesis, Further Structure-Activity Relationships, and Biological Studies", *J. Med. Chem.*, 1999, **42**, 4362-.
151. M. Cugnon de Sevracourt, H. El-Khashef, S. Rault, M. Robba, "Synthesis of Tetracyclic Systems: A Convenient Route to [1]Benzothieno[2,3-e]pyrrolo[1,2-a]pyrazine and [1]Benzofuro[2,3-e]pyrrolo[1,2-a]pyrazine Derivatives", *Synthesis*, 1981, (9), 710-711.
152. I. Sanchez, M. D. Pujol, "A Convenient Synthesis of Pyrrolo[2,1-c][1,4]benzoxazines", *Tetrahedron*, 1999, **55**, 5593-5598.
153. N. Clauson-Kaas, Z. Tyle, "Preparation of cis and trans 2,5-dimethoxy-2-(acetamidemethyl)-2,5-dihydrofuran and 1-phenyl-2-(acetamidemethyl)-pyrrole", *Acta Chem. Scand.*, 1952, **6**, 667-670.
154. C. D'Silva, D. A. Walker, "Acid-Base Catalysis in the Synthesis of Arylmethylene and Alkylmethine Pyrroles", *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 6715-6718.
155. Б. А. Трофимов, "Перспективы химии пиррола", *Успехи химии*, 1989, **58**, (10), 1703-1720.
156. С. Е. Коростова, А. И. Михалева, А. М. Васильцов, Б. А. Трофимов, "Арилпирролы: развитие классических и современных методов синтеза. Часть II" *Журн. Орг. химии*, 1998, **34**, (12), 1767-1785.
157. H. M. Gilow, D. E. Burton, "Brimination and Chlorination of Pyrrole and Some Reactive 1-Substituted Pyrroles", *J. Org. Chem.*, 1981, **46**, 2221-2225 и ссылки там.
158. G. W. Gribble, D. H. Blank, J. P. Jasinski, "Synthesis and identification of two halogenated bipyrroles present in seabird eggs", *Chem. Commun.*, 1999, 2195-2196.

159. G. W. Gribble, "The Natural Production of Organobromine Compounds", *Environ. Sci. & Pollut. Res.*, **2000**, 7, 37-49.
160. J. H. Boyer, *Nitroazoles. The C-Nitro Derivatives of Five-Membered N- and N,O-Heterocycles*, VCH Publishers, New York, **1985**, pp. 1-78.
161. A. T. Nielsen. *Nitrocarbons*. VCH Publishers, New York, **1995**, pp. 93-98.
162. Д. И. Метелица. "Механизмы реакций прямого эпоксицирования олефинов в жидкой фазе", *Успехи химии*, **1972**, 41, (10), 1737-1756.
163. E. Pungor, E. Schulek, J. Trompler. "Beitrage zur Chemie der Peroxyverbindungen. V. Jodometrische Bestimmung der Peroxysaure", *Acta. Chim. Acad. Sci. Hung.*, **1954**, 4, 423.
164. Л. В. Батог, Л. С. Константинова, В. Е. Эман, М. С. Сухапов, А. С. Бацанов, Ю. Т. Стручков, О. В. Лебедев, Л. И. Хмельницкий, "Новый способ синтеза 3,4:7,7:11,12:15,16-тетрафуразано-1,2,5,6,9,10,13,14-октаазаациклогексадека-1,3,5,7,9,11,13,15-оксаена и его кристаллическая структура", *Химия гетероцикл. соедин.*, **1996**, (3), 406-408.
165. С. Г. Злотин, О. А. Лукьянов, "Региоселективные методы синтеза несимметрично замещенных диазепоксидов", *Успехи химии*, **1993**, 62, (2), 157-183.
166. И. В. Целинский, С. Ф. Мельникова, С. Н. Вергизов, "Нитрование метиленбис(аминофуразанов)", *Журн. органич. химии*, **1995**, 31, 1234-1236.
167. R. L. Willer, R. S. Day, D. J. Park, "Composition of salts of 3-nitramino-4-nitrofurazan for propellants", Pat USA 5460669, **1995** [*Chem. Abstrs*, **1996**, 124, 33168].
168. A. M. Churakov, S. E. Semenov, S. L. Ioffe, Yu. A. Strelenko, V. A. Tartakovskii, "The oxidation of heterocyclic amines to nitro compounds using dinitrogen pentaoxide", *Mendeleev Commun.*, **1995**, 102-103.
169. В. А. Фроловский, В. А. Петросян, "Электроокисление анионов первичных нитраминнов на платине в среде MeCN", *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, **1999**, 1935-1939.
170. A. M. Churakov, S. L. Ioffe, V. A. Tartakovskii, "Synthesis of [1,2,5-oxadiazolo[3,4-e][1,2,3,4-tetrazine 4,6-dioxide", *Mendeleev Commun.*, **1995**, 227-228.
171. A. M. Churakov, S. L. Ioffe, Yu. A. Strelenko, V. A. Tartakovskii, "Synthesis of 4H-[1,2,3]Triazolo[4,5-c][1,2,5]oxadiazole 5-oxide and its N- and O-alkyl derivatives", *Tetrahedron Letters.*, **1996**, 37, (47), 8577-8580.
172. О. А. Ракитин, О. А. Залесова, А. С. Куликов, Н. Н. Махова, Т. И. Годовикова, Л. И. Хмельницкий, "Синтез и реакционная способность фуразанил- и фуроксанилдиазониевых солей" *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, **1993**, 1949-1953.

173. Д. Г. Бурб, В: *Химия нитро- и нитрозогрупп*. Под ред. Г. Фойера. Т.1., М, Мир, 1972, с. 158-223.
174. С. Г. Злотин, Г. Н. Варнаева, О. А. Лукьянов, "α-Нитронитрилы" *Успехи химии*, 1989, 58 (5), 796-811.
175. L. W. Kissinger, H. E. Ungnade, "The conversion of Aldoximes to α-Oximinonitriles, α,α-Dinitronitriles and 1,1-Dinitroparaffins", *J. Org. Chem.*, 1960, 25, (9), 1471-1473.
176. J. W. Fischer, In: *Nitro Compounds: Recent advances in synthesis and chemistry*. Ed. By H. Feuer and A. T. Nielsen, VCH, New York, 1990, p. 267-365.
177. Ю. В. Гук, М. А. Илюшин, Е. Л. Голод, Б. В. Гидаспов, "Соли нитрония в органической химии", *Успехи химии*, 1983, 52 (3), 499-523.
178. М. С. Певзнер, Т. Н. Кулибабина, Н. А. Поварова, Л. В. Килина, "Гетероциклические нитросоединения. Сообщение 24.", *Химия гетероцикл. соедин.*, 1979, (8), 1132-1135.
179. W. B. Smith, O. C. Ho, "Application of the Isoamyl Nitrite-Diodomethane Route to Aryl Iodides", *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 2543-2545.
180. J. Cornforth, A. Kuman, A. S. Stuart, "Synthesis of Substituted Dibenzophospholes. Part 6. Preparation of Symmetrical and Non-symmetrical Quaterphenyl Intermediates", *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1987, 859-866.
181. V. Nair, S. G. Richardson, "Utility of Purinyl Radicals in the Synthesis of Base-Modified Nucleosides and Alkylpurines: 6-Amino Group Replacement by H, Cl, Br, and I", *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 3969-3974.
182. V. Nair, S. G. Richardson, "Modification of Nucleic Acid Bases via Radical Intermediates: Synthesis of Dihalogenated Purine Nucleosides", *Synthesis*, 1982, 670-672.
183. V. Nair, D. A. Young, R. DeSilvia, "2-Halogenated Purine Nucleosides: Synthesis and Reactivity", *J. Org. Chem.*, 1987, 52, (7), 1344-1347.
184. K. Tanji, H. Kato, T. Higashino, "Triazolo[4,5-d]pyrimidines. X. Halogen-Metal Exchange Reaction of 7-Halo-3-phenyl-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidines with Butyllithium", *Chem. Pharm. Bull.*, 1991, 39, 2793-2796.
185. E. C. Coad, H. Liu, P. G. Rasmussen, "Synthesis and Characterization of Derivatives and Dimers of 4,5-Dicyanoimidazole", *Tetrahedron*, 1999, 55, (10), 2811-2826.
186. W. W. Paudler, H. G. Shin, "The Synthesis of Substituted Imidazo[1,2-a]pyridines", *J. Org. Chem.*, 1968, 33, (4), 1638-1639.

187. А. Б. Шереметев, Н. С. Александрова, Т. С. Новикова, Л. И. Хмельницкий, «О реакции азоксифуразапов с нуклеофилами», *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1989, (3), 749.
188. A. B., Sheremetev, Yu. A. Strelenko, T. S. Novikova, L. I. Khmel'nitskii, "1,2,5-Oxadiazoles substituted at ring nitrogen. Part 1. Synthesis and study of 2-ethyl-1,2,5-oxadiazol-3(2H)-ones". *Tetrahedron*, 1993, 49, 5905-5914.
189. A. B. Sheremetev, E. V. Mantseva, N. S. Aleksandrova, V. S. Kuzmin, L. I. Khmel'nitskii, "Reaction of Nitrofurazans with Sulfur Nucleophiles", *Mendeleev Commun.*, 1995, (1), 25-27.
190. A. B. Sheremetev, V. O. Kulagina, E. A. Ivanova, "Zero-Hydrogen Furazan Macrocycles with Oxy and Azo Bridges". *J.Org.Chem.*, 1996, 61, (4) 1510-1511.
191. A. B. Sheremetev, O. V. Kharitonova, T. M. Melnikova, T. S. Novikova, V. S. Kuzmin, L. I. Khmel'nitskii, "Synthesis of Symmetrical Difurazanyl Ethers", *Mendeleev Commun.*, 1996, (4), 141-143.
192. A. B. Sheremetev, S. E. Semenov, V. S. Kuzmin, Yu. A. Strelenko, S. L. Ioffe, "Synthesis and X-ray Crystal Structure of Bis-3,3'-(nitro-NNO-azoxy)-difurazanyl Ether". *Chemistry-European Journal*, 1998, 4, (6), 1023-1026.
193. A. B. Sheremetev, N. S. Aleksandrova, "Efficient Synthesis of Hydroxyfurazans", *Mendeleev Commun.*, 1998, (6), 238-239.
194. А. Б. Шереметев, О. В. Харитонова, Е. В. Манцева, В. О. Кулагина, Е. В. Шатунова, Н. С. Александрова, Т. М. Мельникова, Е. А. Иванова, Д. Е. Дмитриев, В. А. Эман, И. Л. Юдин, В. С. Кузьмин, Ю. А. Стреленко, Т. С. Новикова, О. В. Лебедев, Л. И. Хмельницкий. "Нуклеофильное замещение в фуразановом ряду. Реакции с О-нуклеофилами". *ЖОрХ*, 1999, 35 (10), 1555-1566.
195. A. B. Sheremetev, N. S. Aleksandrova, T. M. Melnikova, T. S. Novikova, Y. A. Strelenko, D. E. Dmitriev, "Synthesis of Difurazanyl Ethers from 4,4'-Dinitroazoxyfurazan", *Heteroatom Chem.*, 2000, 11, (1), 48-56.
196. A. B. Sheremetev, N. S. Aleksandrova, E. V. Mantseva, D. E. Dmitriev, "Synthesis Chlorofurazans from Nitrofurazans", *Mendeleev Commun.*, 2000, (2), 67-69.
197. А. Б. Шереметев, Е. В. Манцева, Д. Е. Дмитриев, Ф. С. Сировский "Перэтерификация дифуразаниловых эфиров - путь к несимметричным производным дифуразанилового эфира." *Изв. АН. Сер. хим.*, 2002, (4), 609-612.
198. А. Б. Шереметев, В. О. Кулагина, И. А. Кряжевских, Т. М. Мельникова, Н. С. Александрова, "Нуклеофильное замещение в фуразановом ряду. Реакции нитрофуразапов с аммиаком." *Изв. АН. Сер. хим.*, 2002, (8) 1411-1417.

199. В. О. Кулагина, Н. С. Александрова, А. Б. Шереметев, Ю. А. Стреленко, "Полиазоксифуразаны в реакции с аммиаком", *Изв. АН. Сер. хим.*, **2003**, (6), 1369-1370.
200. А. Б. Шереметев, Н. С. Александрова, Е. В. Манцева, Д. Е. Дмитриев. "Взаимодействие 4-(4-хлорфуразан-3-N(O)N-азокси)-3-нитрофуразана со слабыми основаниями". *ХТС*, **2003**, (10), 1541-1547.
201. А. Б. Шереметев, "Деструктивное нитрование бис-(3-нитрофуразан-ил)дисульфида", *Изв. АН. Сер. хим.*, **2004**, (3), 689-690.
202. А. Б. Шереметев, Е. В. Нестерова. "Нуклеофильное замещение в фуразановом ряду". В сб.: *Тез. докл. первой Всесоюзн. конфер. по теоретической органической химии*. Волгоград, **1991**, 120.
203. A. B. Sheremetev, V. O. Kulagina, E. A. Ivanova, "Zero-hydrogen Furazan-Macrocycles with Oxy and Diazo Bridges". *The Fifteenth International Congress of Heterocyclic Chemistry*. August 6-11, **1995**, Taipei, Taiwan, PO1-010.
204. T. S. Pivina, N. N. Makhova, A. B. Sheremetev, V. I. Pepekin, "Energetic Heterocycles (Nitrofurazans and Nitrofuroxans) as Sources of Extremely High Detonation Velocities". *11th Detonation Symposium*, August 31 - September 4, **1998**, Snowmass, Colorado, USA, 190-191.
205. А. Б. Шереметев, Е. В. Шатунова "Необычные аналоги тиокриптантов", XX *Всероссийская конференция по химии и технологии органических соединений серы*, Тезисы докладов, Казань, 18-23 октября, **1999**, 78.
206. И. Л. Юдин, А. - Б. Шереметев, "Синтез полидиптантных сульфидов пиразинового ряда", XX *Всероссийская конференция по химии и технологии органических соединений серы*, Тезисы докладов, Казань, 18-23 октября, **1999**, 75.
207. Е. В. Манцева, И. Л. Юдин, И. А. Кряжевских, А. Б. Шереметев, "3,4-Динитрофуразан - универсальный синтон для синтеза сложных фуразансодержащих соединений" - *Органическая химия в XX веке. Всесоюзная конференция*. Тезисы докладов. Звенигород, 26 - 30 апреля. М. **2000**, с. 73.
208. J. R. Beck, "Nucleophilic displacement of aromatic nitro groups", *Tetrahedron*. **1978**, 34, (14), 2057-2068.
209. Ароматическое нуклеофильное замещение (материалы конференции). *Изв. СО АН СССР. Сер. хим. наук*. **1990**, вып.4.
210. М. В. Горелик, Л. С. Эфрос. Основы химии и технологии ароматических соединений. М.: Химия, **1992**, 302с.

211. F. Terrier. *Nucleophilic Aromatic Displacement: the influence of the nitro group*. - Organic Nitro Chemistry Series. VCH Publishers. 1991, 460p.
212. А. Ф. Пожарский, *Теоретические основы химии гетероциклов*. М.: Химия, 1985, 209с.
213. C. Paradisi, G. Scorrano, "From Tars to Products: How to disentangle the Reactions of Nitrobenzenes with Nucleophiles", *Acc. Chem. Res.*, 1999, 32, 958-968.
214. В. В. Плахтинский, В. А. Устинов, Г. С. Миронов. "Ароматическое нуклеофильное замещение с участием нитрит-иона", *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол.*, 1985, 28 (1), 3-17.
215. G. Sorba, R. Fruttero, A. Di Stilo, A. Gasco, M. Orsetti, "Potential histamine H₂-receptor antagonists: synthesis and pharmacological activity of derivatives containing (acylamino)furazan moieties" *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*. 1992, 325, (2), 151-154 и ссылки цитируемые там.
216. P. Sauerberg, P. H. Olesen, S. Nielsen, S. Treppendahl, M. J. Sheardown, T. Honore, C. H. Mitch, J. S. Ward, A. J. Pike, F. P. Bymaster, B. D. Sawyer, H. E. Shannon, "Novel functional M1 selective muscarinic agonists. Synthesis and structure-activity relationships of 3-(1,2,5-thiadiazolyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridines" *J. Med. Chem.*, 1992, 35, (10), 2274-2284.
217. А. Б. Шереметев, Ю. Л. Шамшина, «Необычные реакции иодфуранов с нуклеофильными реагентами» *Изв. АН. Сер. хим.*, 2004, (5), 1079-1081.
218. А. Б. Шереметев, Д. Е. Дмитриев, С. М. Конкина, «(Дифторо-λ³-иоданил)фуразан: первое соединение типа R-IF₂ полученное из иодазола», *Изв. АН. Сер. хим.*, 2004, (5), 1085-1087.
219. P. J. Stang, V. V. Zhdankin, "Organic Polyvalent Iodine Compounds", *Chem. Rev.*, 1996, 96, 1123-1178.
220. И. В. Целинский, А. А. Мельников, А. Е. Трубицин, "Взаимодействие динитрометильных соединений с дифторидом ксенона в различных растворителях", *Журн. орг. химии*, 1987, 23, (8), 1657-1659.
221. T. B. Patrick, S. Nadji, *J. Fluorine Chem.*, 1988, 39, 415.
222. А. Б. Шереметев, Ю. А. Стреленко, Т. С. Новикова, Л. И. Хмельницкий, «N-Алкилирование гидроксифуранов», *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1989, (8), 1932-1933.
223. A. B. Sheremetev, E. V. Mantseva, "Novel Alkynyl(phenyl)iodonium salt: Nitrofurazanylate as a counterion", *Tetrahedron Letters.*, 2001, 42, (33), 5759-5761.

224. А. Б. Шереметев, Е. В. Манцева, Д. Е. Дмитриев, "Промотирование реакции 3-гидрокси-4-нитрофуразана с циклоалкенами соединениями гипервалентного иода" *Изв. АН. Сер. хим.*, **2001**, (12), 2366-2367.
225. И. Л. Юдин, А. Б. Шереметев, В. А. Мясников, Е. В. Нестерова, О. П. Шитов, "Синтез фуразаноксипиразинов", В сб.: *Тезисы докладов на второй Московской конференции по межфазному катализу*, Москва, **1994**, 72.
226. A. B. Sheremetev, E. V. Shatunova, I. L. Yudin, "Azofurazan macrocycles with Benzene, Pyridine and Pyrazine Subunits", *The Tenth International Conference on Organic Synthesis*. December 11-16, **1994**, Bangalore, India, P-FRI-57, p.219.
227. A. B. Sheremetev, E. V. Mantseva, N. S. Aleksandrova, I. L. Yudin, T. S. Novikova, "Hydroxyfurazans: Outlook to using". *Proc. 31st International Annual Conference of ICT - Energetic Materials: Analysis, Diagnostics, and Testing.*, June 30 - July 3, **2000**, Karlsruhe, FRG, 103/1-4.
228. А. Б. Шереметев, Е. В. Манцева, "Активация 3-гидрокси-4-Р-фуразанов поливалентными производными иода" *1-я Всероссийская конференция по химии гетероциклов. Тезисы докладов. Суздаль, 19-23 сентября 2000 г.*, с.421.
229. В. А. Мясников, И. Л. Юдин, А. Б. Шереметев, О. П. Шитов, В. А. Тартаковский, Т. С. Новикова, Л. И. Хмельницкий, 2,3-Дихлорфуразано-[3,4:5,6][1,4]диоксино[2,3-*b*]пирозин и способ его получения. *Авт. свид. СССР* 1715808, *Бюлл. изобрет.* **1992** (8) 86.
230. В. А. Мясников, И. Л. Юдин, А. Б. Шереметев, О. П. Шитов, В. А. Тартаковский, Т. С. Новикова, Л. И. Хмельницкий, Ди-{Фуразано-[3,4:5,6][1,4]диоксино}[2,3-*b*;5,6-*e*]пирозин и способ его получения. *Авт. свид. СССР* 1715809, *Бюлл. изобрет.* **1992** (8) 86.
231. А. Б. Шереметев, О. В. Харитонов, Т. С. Новикова, Л. И. Хмельницкий, Э. Г. Лубенец, В. С. Кобрин, 2,3,11,12-Дифуразано-1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадекадиен-2,11. *Авт. свид. СССР* 1756320, **1992**.
232. С. С. Гитис, А. В. Иванов. "Реакции ароматических нитросоединений. XXIV. Влияние заместителей на перэтерификацию ариловых эфиров 2,4-динитрофенола", *ЖОргХ*, **1966**, 2, (1), 112-114.
233. Н. Н. Лебедев, М. Н. Манаков, В. В. Швец. *Теория химических процессов основного органического и нефтехимического синтеза*. М. Химия, **1984**.
234. С. С. Юфит. *Механизмы межфазного катализа*. М. Наука, **1984**.

235. L. Chertanova, C. Pascard, A. Sheremetev. New macrocycles ligand. X-ray study of three macrocycles involving azofurazan subunit. *Supramolec.Chem.*, 1993, 3, (1), 71-78.
236. B. B. Averkiev, T. V. Timofeeva, A. B. Sheremetev, E. V. Shatunova, M. Yu. Antipin, "Difurazano[3,4-b:3',4'-f]-4,5-diaza-1,8-dioxacyclododecine and an acyclic analogue", *Acta Cryst., Sect.C.*, 2004, C60, 520-523.
237. А. Я. Коц, Л. В. Батог, В. Л. Бетин, В. Ю. Рожков, К. Э. Украинцев, Ю. В. Хропов, М. А. Епишина, А. Б. Шереметев, Н. Н. Махова, Т. В. Буларгина. "Ингибитор растворимой формы гуанилатциклазы", *Пат. Российской Федерации* № 2151799, 2000. [*Chem. Abstrs*, 2002, 136, 2256].
238. М. Хираока. *Краун-соединения*. Москва, Мир, 1986.
239. К. Б. Яцимирский, А. К. Кольчинский, В. В. Павлищук, Г. Г. Таланова. *Синтез макроциклических соединений*. Киев, Наукова думка, 1987.
240. И. П. Григеров. *Краун-соединения в органическом синтезе*. Киев, Наукова думка, 1994.
241. V. Balzani, F. Scandola, *Supramolecular Photochemistry*, Ellis Horwood, New York, 1991.
242. T. Hayashita. "Chromoionophores Based on Crown Ethers and Related Structures", In: *Comprehensive Supramolecular Chemistry*. Eds. by J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. McNicol, F. Vogtle, J.-M. Lehn. Pergamon, 1996, Vol. 1.
243. W. Klyne, V. Prelog, "Description of Steric Relationships Across Single Bonds", *Experientia*, 1960, 16, 521-523.
244. Л. В. Батог, В. Ю. Рожков, Л. С. Константинова, В. Е. Эман, М. О. Декаприлевич, Ю. Т. Стручков, С. Е. Семенов, О. В. Лебедев, Л. И. Хмельницкий, "Окислительная макроциклизация 3,4-диаминофуразана и 4,4-диаминоазофуразана дибромизоциануротом. Кристаллическая структура гекса- и октадиазенофуразаных макроциклов." *Изв. АН, сер. хим.*, 1996, 1250-1254.
245. V. A. Eman, M. S. Sukhanov, O. V. Lebedev, L. V. Batog, L. S. Konstantinova, V. Yu. Rozhkov, M. O. De R. D. Gilardikaprilevich, Yu. T. Struchkov, L. I. Khmelnitskii, "First representatives of macrocyclic poly(diazene oxide furazans): 3,4:7,8:11,12:15,16-tetrafurazano-1,2,5,6,9,10,13,14-octaazacyclohexadeca-1,3,5,7,9,11,13,15-octaene 1,9- and 1,10-dioxides; 1,5,9,13-tetraoxide and its crystal structure", *Mendeleev Commun.* 1997, 5-7.

246. R. W. Beal, C. D. Incarvito, B. J. Rhatigan, A. L. Rheingold, T. B. Brill, "X-Ray Crystal Structures of Five Nitrogen-Bridged Bifurazan Compounds", *Propellants, Explosives, Pyrotechnics*, **2000**, *25*, 277-283.
247. A. K. Zelenin, M. L. Trudell, R. D. Gilardi, "Synthesis and structure of Dinitroazofurazan", *J. Heterocycl. Chem.*, **1998**, *35*, 151-155.
248. Д. Е. Дмитриев, Ю. А. Стреленко, А. Б. Шереметев, "Исследование методом спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{14}N 3-метилфуразанов с азотсодержащими заместителями в положении 4." *Изв. АН. Сер. хим.*, **2002**, (2), 277-282.
249. B. B. Averkiev, M. Yu. Antipin, A. B. Sheremetev, T. V. Timofeeva, "Four 3-Cyanodifurazanyl Ethers: potential propellants", *Acta Cryst., Sect.C.*, **2003**, C59, 383-387.
250. B. B. Averkiev, M. Yu. Antipin, A. B. Sheremetev, T. V. Timofeeva, "Computer Simulation of Crystal Structure for Three Furazan Derivatives", *Crystal Growth&Design*, **2005**, *5*, (2), 631-641.
- 251.
252. Д. Е. Дмитриев, Ю. А. Стреленко, А. Б. Шереметев, "Исследование методом спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{14}N нитрофуразанов" *Изв. АН. Сер. хим.*, **2005**, в печати.
253. A. B. Sheremetev, E. A. Ivanova, N. P. Spiridonova, S. F. Melnikova, I. V. Tselinsky, K. Yu. Suponitsky, M. Yu. Antipin, Desilylative Nitration of C,N-Disilylated 3-Amino-4-methylfurazan, *J. Heterocycl.Chem.*, **2005**, в печати.
254. Б. Б. Аверкиев, К. А. Лысенко, М. Ю. Антипин, А. Б. Шереметев, И. Л. Юдин, «Кристаллическое строение производных фуразана» - II *Национальная кристаллохимическая конференция*, Тезисы докладов. Черноголовка, 22-26 мая **2000** г., с. 41.
255. М. Ю. Антипин, А. Б. Шереметев, Б. Б. Аверкиев "Возможности современного рентгеноструктурного анализа в изучении природы строения и свойств энергоемких соединений", «*Энергетические конденсированные системы*», *Всероссийская конференция*, 28-31 октября **2002**, Черноголовка,-М.: Янус-К, 2002, 7-8.
256. Д. Е. Дмитриев, А. Б. Шереметев, "ЯМР-исследование нитрофуразанов" «*Энергетические конденсированные системы*», *Материалы II Всероссийской конференции*, 9-12 ноября **2004**, Черноголовка,-М.: Янус-К, 2004, с. 156-157.
257. D. F. Ewing, " ^{13}C Substituent Effects in Monosubstituted Benzenes", *Org. Magn. Reson.*, **1979**, *12*, (9), 499-524.

258. B. M. Lynch, "Proportionality relationships in the carbon-13 nuclear magnetic resonance spectra of para-disubstituted benzenes: a new interpretation of non-additive behavior", *Can. J. Chem.*, **1977**, *55*, (3), 541-547.
259. W. W. Paudler, M. Jovanovic, *Org. Mgn. Reson.*, **1982**, *19*, 192.
260. M. Jovanovic, "π-Deficiency parameters of heterocyclic N-oxides", *Spectrochim. Acta*, **1985**, *41A*, (10), 1135-1139.
261. Н. С. Вульфсон, В. Г. Заикин, А. И. Микая, *Масс-спектрометрия органических соединений*. Москва, Химия, 1986.
262. А. С. Бацанов, Ю. Т. Стручков, "Кристаллическая структура 3,4-диаминофуразана и 3-амино-4-нитрофуразана", *Журн. структурн. химии*, **1985**, *26*, (1), 65-69.
263. Hu Huanxing, Qin Guangming, Zhang Zhizhong, "3,4-Dinitrofurazanfuroxan explosive", *Pat. China* CN02101092.7 (**2002**).
264. Хе Вэйдун. «Закономерности и механизм горения фуразанов и фуроксанов», Дисс. канд. техн. наук, Москва, РХТУ, **2000**.
265. A. J. Hobbs, "Soluble guanylate cyclase: the forgotten sibling" *Trends in Pharm. Sci.*, **1997**, *18*, (12), 487-491.
266. M. R. Boyd, "Status of the NCI preclinical antitumor drug discovery screen". In: *Cancer: Principles and Practice of Oncology Updates*, Eds. By V. T. Jr De Vita, S. Hellman, S. A. Rosenberg, Philadelphia – J.B.Lippincott, **1989**, Vol 3/10, pp. 1-12.